

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Privatdozent Dr. Gerhard Wess

Kardiale Rotation, Torsion und circumferentielle Strain in der Diagnostik der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Andrea Milling, geb. Schulze
aus Albstadt

München 2013

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Referent: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

Korreferentin: Univ.-Prof. Dr. Cordula Poulsen Nautrup

Tag der Promotion: 09.02.2013

Im Gedenken an meine Mama

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	10
II.	LITERATURÜBERSICHT	11
1.	Dilatative Kardiomyopathie des Dobermanns	11
1.1.	Prävalenz	11
1.2.	Ätiologie.....	12
1.3.	Krankheitsverlauf	13
1.4.	Diagnose.....	13
1.4.1.	Elektrokardiogramm.....	13
1.4.1.1.	Kurzzeit-EKG.....	14
1.4.1.2.	24-Stunden-EKG	14
1.4.2.	Echokardiographie	15
1.4.2.1.	Konventionelle Parameter	16
1.4.2.2.	Scheibchensummationsmethode nach Simpson.....	16
1.5.	Therapie.....	17
2.	Evaluierung neuer echokardiographischer Untersuchungsmethoden	17
2.1.	Anatomische Grundlagen.....	18
2.2.	Messmethoden der Rotation, der Torsion und der circumferentiellen Strain	19
2.2.1.	Goldstandard	20
2.2.1.1.	Magnetresonanztomographie	20
2.2.1.2.	Sonomikrometrie	20
2.2.2.	Gewebedoppler.....	20
2.2.3.	Speckle Tracking.....	21
2.3.	Kardiale Rotation und Torsion.....	23
2.3.1.	Studien aus Human- und Veterinärmedizin	26
2.3.1.1.	Rotation und Torsion in der Humanmedizin.....	26
2.3.1.1.1.	Dilatative Kardiomyopathie	29
2.3.1.1.2.	Aortenstenose	30
2.3.1.2.	Rotation und Torsion in der Veterinärmedizin	30
2.4.	Strain	34
2.4.1.	Studien aus Human- und Veterinärmedizin	35
2.4.1.1.	Anwendung der Strain-Messung in der Humanmedizin.....	36

2.4.1.1.1.	Dilatative Kardiomyopathie	37
2.4.2.	Anwendung der Strain-Messung in der Veterinärmedizin.....	37
2.5.	Limitationen	38
III.	MATERIAL UND METHODEN	41
1.	Patienten.....	41
2.	Einschlusskriterien.....	41
3.	Einteilung in die verschiedenen Gruppen.....	41
3.1.	Kontrollgruppe (herzgesund)	42
3.2.	„last-normal“-Gruppe	42
3.3.	Okkultes Stadium	43
3.3.1.	Gruppe mit ventrikulären Arrhythmien.....	43
3.3.2.	Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen.....	43
3.3.3.	Arrhythmie-/ und Echokardiographiegruppe	43
3.4.	Dekompensiertes Stadium.....	43
4.	Medikamente	44
5.	Ausschlusskriterien	44
6.	Untersuchungen.....	45
6.1.	Anamnese	45
6.2.	Klinische Untersuchung	45
6.3.	Elektrokardiographie	46
6.3.1.	Kurzzeit-Elektrokardiographie.....	46
6.3.2.	24-Stunden-Elektrokardiographie (Holter)	46
6.4.	Echokardiographie	47
6.4.1.	Zweidimensionale und M-Mode Echokardiographie.....	47
6.4.2.	Linksventrikuläre Volumina	48
6.4.3.	Blutflussdoppler-Echokardiographie	48
7.	Offline-Datenanalyse.....	49
7.1.	Rotation, Torsion und circumferentielle Strain.....	49
7.1.1.	Zyklusauswahl und Bestimmung der Herzfrequenz	49
7.1.2.	Setzen der Zeitmarker	50
7.1.3.	Automatisches Tracking und Kurvenanalyse.....	50
8.	Statistische Auswertung.....	52

8.1.	Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung.....	53
8.2.	Bildrate und Herzfrequenz	53
8.3.	Rotation, Drehverhalten und Torsion.....	53
8.4.	Circumferentielle Strain	53
8.5.	Vergleich mit Referenzwerten	54
9.	Validierung der Methode.....	54
9.1.	Intrareader-Variabilität.....	54
9.2.	Interreader-Variabilität.....	54
9.3.	Reproduzierbarkeit der Methode.....	54
IV.	ERGEBNISSE	56
1.	Auswertbarkeit.....	56
2.	Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung.....	56
3.	Bildrate und Herzfrequenz.....	58
3.1.	Bildrate	59
3.2.	Herzfrequenz	62
4.	Ergebnisse Rotation, Drehverhalten und Torsion	65
4.1.	Rotation der Mitralklappenebene (basale Rotation).....	65
4.2.	Rotation der Papillarmuskelebene.....	67
4.3.	Rotation auf der Ebene der Herzspitze (apikale Rotation).....	69
4.4.	Drehverhalten	70
4.5.	Torsion	72
5.	Ergebnisse circumferentielle Strain	73
5.1.	Circumferentielle Strain der Mitralklappenebene	74
5.2.	Circumferentielle Strain der Papillarmuskelebene.....	75
5.3.	Circumferentielle Strain auf der Ebene der Herzspitze.....	76
5.4.	Vergleich der circumferentiellen Strain der Myokardebenen	77
5.5.	Vergleich mit Referenzwerten	81
6.	Validierung der Methode.....	86
6.1.	Intrareader-Variabilität.....	86
6.2.	Interreader-Variabilität.....	87
V.	DISKUSSION	88
1.	Alters-, Geschlechts- und Gewichtsverteilung.....	89

2.	Bildrate und Herzfrequenz.....	90
3.	Rotation, Drehverhalten und Torsion	91
3.1.	Rotation der Mitralklappe (basale Rotation).....	92
3.2.	Rotation Papillarmuskelebene	95
3.3.	Rotation auf der Ebene der Herzspitze (apikale Rotation).....	98
3.4.	Drehverhalten	100
3.5.	Torsion	103
4.	Circumferentielle Strain	104
4.1.	Circumferentielle Strain der Myokardebenen	104
4.2.	Vergleich der circumferentiellen Strain der Myokardebenen	106
5.	Vergleich mit Referenzwerten.....	108
6.	Validierung der Methode.....	110
7.	Limitationen und Ausblick.....	111
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	113
VII.	SUMMARY	115
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	117
IX.	ANHANG	132
X.	DANKSAGUNG	143

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α	Alpha
2D-Strain	Zweidimensionale Strain
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACVIM	American College of Veterinary Internal Medicine
AP	Apex
AUC	Area under the curve
AVC	Aortenklappenschluss
AVO	Aortenklappenöffnung
BNP	brain-natriuretisches Peptid
BPM	beats per minutes
BSA	Body surface area (Körperoberfläche)
C	circumferentiell
ca.	circa
CFA 5	Canines Chromosom 5
CS	circumferentielle Strain
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
d. h.	das heißt
DoCM	Dobermann Kardiomyopathie
ECG	Elektrokardiogramm
EDD	enddiastolischer Durchmesser
EDV	enddiastolisches Volumen
EKG	Elektrokardiogramm
ESD	endsystolischer Durchmesser
ESV	endsystolisches Volumen
FS	fractional shortening
HOLTER	24-Stunden-EKG
IVS	interventrikuläre Septum
l	Länge
l_0	Initiale Länge
Δl	Differenz der Längen
L	longitudinal
LA	linkes Atrium
LV	linker Ventrikel
LVFW	left ventricular front wall
Lvtor	Torsion des linken Ventrikels
Max	Maximum
MHz	Megahertz
Min	Minimum
mm	Millimeter
M-Mode	Aufzeichnung der Herzstrukturen gegen die Zeit
MRI	Magnet Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie

MV	Mitralklappe
MVC	Mitralklappenschluss
MVO	Mitralklappenöffnung
NPV	negativer prädiktiver Wert
PDK4	Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase Gen 4
PM	Papillarmuskel
PPV	positiver prädiktiver Wert
r1	subendokardialer Radius
r2	subepikardialer Radius
ROI	Region of interest
RT1	subendokardiale Rotation
RT2	subepikardiale Rotation
RV	rechter Ventrikel
SAX-AP	Einstellung für Rotation des Apex
SAX-MV	Einstellung für Rotation der Mitralklappenebene
SAX-PM	Einstellung für Rotation der Papillarmuskelebene
SD	Standardabweichung
SNP	Single Nucleotid Polymorphismus – Punktmutationen
SPSS	Statistical Package for the Social Science
SSSM	Scheibchensummationsmethode nach Simpson
STI	Speckle Tracking Imaging
T	transmural
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VES	ventrikuläre Extrasystole
Vk	Variationskoeffizient
YOYO-Effekt	Einstellung für Vor- und Rückbewegungen während des Zyklus

I. EINLEITUNG

Bei der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns (DoCM) handelt es sich um eine häufig auftretende primäre Erkrankung des Herzmuskels, welche autosomal dominant vererbt wird (MEURS et al., 2001b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS et al., 2007). Die Erkrankung zeigt einen progressiven Verlauf und beginnt mit einem Schaden auf zellulärer Ebene. Daran schließt sich die okkulte Phase mit Arrhythmien und möglichen echokardiographischen Veränderungen an. Überleben die Tiere diese Phase zeigen sich nach weiterem Fortschreiten der Erkrankung klinische Symptome. Die Diagnose der DoCM erfolgt in der Regel mittels eines 24-Stunden-EKGs und einer echokardiographischen Untersuchung. Hinsichtlich einer frühzeitigen Erkennung der Erkrankung ist es erstrebenswert neuere Untersuchungsmöglichkeiten zu testen und einzusetzen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS et al., 2007).

Seit langem ist bekannt, dass das Herz eine Rotationsbewegung entlang seiner Längsachse und eine daraus resultierende sich verdrehende Bewegung (Torsion) macht (STREETER et al., 1969; SHAW et al., 2008; NAKATANI, 2011). Die rotierende und sich verdrehende Bewegung des Herzens ist auf die helikale Anordnung der myokardialen Fasern zurückzuführen, welche bereits frühzeitig erkannt und mit immer neueren Möglichkeiten, wie zum Beispiel der Magnetresonanztomographie, Sonomikrometrie und letztendlich der Echokardiographie untersucht wurde (HARVEY, 1628; STREETER et al., 1969; SHAW et al., 2008). Neuere echokardiographische Messmethoden zur Bestimmung der kardialen Rotation, Torsion und der circumferentiellen Strain wurden bereits in der Humanmedizin im Hinblick auf verschiedene Krankheiten hin untersucht. So konnte bei Patienten mit einer Dilatativen Kardiomyopathie (DCM) eine Reduktion der systolischen Rotation und Torsion festgestellt werden (ROTHFELD et al., 1998; PARK et al., 2008; SHAW et al., 2008; POPESCU et al., 2009).

Ziel dieser Studie war es, diese neueren echokardiographischen Messmethoden zu testen, die in der Diagnose der Kardiomyopathie des Dobermanns zum Einsatz kommen könnten.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Dilatative Kardiomyopathie des Dobermanns

Die Dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist eine häufig vorkommende Herzerkrankung von vor allem großen Hunderassen (CALVERT et al., 1982). Unter den gängigen betroffenen Hunderassen hat der Dobermann vor allem in Nordamerika und Europa eine sehr hohe Prävalenz (CALVERT et al., 1997b; WESS et al., 2010b). Die DoCM ist eine chronische und langsam fortschreitende Erkrankung, welche sich vor allem durch ventrikuläre Tachyarrhythmien auszeichnet (CALVERT et al., 1997a). Nach Fortschreiten der Erkrankung kommt es zunehmend zum Myokardversagen und zur Dilatation der Ventrikel (CALVERT et al., 1982; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Etwa ein Drittel der Hunde stirbt am plötzlichen Herztod noch vor der Entwicklung des kongestiven Herzversagens (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997b; CALVERT & MEURS, 2009).

1.1. Prävalenz

Die DCM ist die am häufigsten vorkommende kardiale Erkrankung des Dobermanns. In nordamerikanischen Studien sind etwa zwei Drittel der Hunde betroffen. Die Prävalenz für das Versterben am plötzlichen Herztod liegt bei ca. 40,0 % (O'GRADY & HORNE, 1998). Eine aktuelle Untersuchung einer großen Dobermannpopulation zeigte die Prävalenz der DoCM in den verschiedenen Altersgruppen. In dieser Studie konnte ein deutlicher Anstieg erkrankter Tiere ab einem Alter von sechs Jahren festgestellt werden (Tabelle 1). Für die kumulative Prävalenz wurden 66 gesunde Dobermänner, die mindestens sieben Jahre und älter waren mit 92 Hunden verschiedenen Alters, die an der Kardiomyopathie erkrankt waren, verglichen. Die kumulative Prävalenz betrug in dieser Studie 58,2 % (WESS et al., 2010b).

Tabelle 1: Prävalenz der Kardiomyopathie des Dobermanns in verschiedenen Altersgruppen nach Wess et al., 2010. Jeder Hund wurde pro Altersgruppe nur einmal gezählt, auch wenn mehrere Untersuchungen durchgeführt wurden.

Altersgruppen	gesund		Kardiomyopathie		Gesamt n
	n	%	n	%	
1 bis < 2	88	96,7	3	3,3	91
2 bis < 4	154	90,1	17	9,9	171
4 bis < 6	98	87,5	14	12,5	112
6 bis < 8	53	56,4	41	43,6	94
> 8	52	55,9	41	44,1	93
Gesamt	454	79,4	118	20,6	572

1.2. Ätiologie

Bei der DoCM handelt es sich um eine primäre Erkrankung des Herzmuskels, welche autosomal dominant vererbt wird (MEURS et al., 2007). In älteren Untersuchungen wurden fünfzehn verschiedene Gene auf die ursächliche Mutation für die Kardiomyopathie des Dobermanns untersucht, bei denen das entsprechende Gen mit der Mutation nicht gefunden werden konnte (MEURS et al., 2001b; STABEJ et al., 2004; STABEJ et al., 2005a; STABEJ et al., 2005b; WIERSMA et al., 2007; MEURS et al., 2008; MAUSBERG et al., 2011). Nach neueren Erkenntnissen gibt es einen Zusammenhang zwischen einer Basenpaardeletion auf Chromosom 14 und der Entwicklung einer DCM bei zumindest einigen Dobermannfamilien in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA). Bei betroffenen Hunden konnte eine Spleißstellendeletion im Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase Gen 4 (PDK4) festgestellt werden. Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Myokards erkrankter Dobermänner zeigten eine Auflösung der Z-Linien, eine milde bis moderate Dilatation der T-Tubuli und des sarkoplasmatischen Reticulums, markante mitochondriale Veränderungen mit Megamitochondrien und Aggregaten aus Lipofuscin Körnchen (MEURS et al., 2012). Bei einer aktuellen Untersuchung des PDK4 an einer großen europäischen Dobermannpopulation konnte ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer DCM nicht nachgewiesen werden. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die PDK4 Variante nicht Dobermann spezifisch ist und in geringerem Ausmaß auch bei anderen Hunderassen vorkommen kann (OWCZAREK-LIPSKA et al., 2012). Eine weitere durchgeführte genomweite Assoziationsstudie bezüglich der Allele mit dem DCM Phänotyp ergab eine signifikante genomweite Assoziation verschiedener Single

Nucleotid Polymorphismus – Punktmutationen (SNP) auf dem caninen Chromosom fünf (CFA 5) für die DCM bei Dobermännern in Deutschland (MEURS et al., 2001b; MAUSBERG et al., 2011).

1.3. Krankheitsverlauf

Die DoCM kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden (CALVERT et al., 1982; CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004). Sie beginnt mit einem Schaden auf zellulärer Ebene. In dieser Phase der Erkrankung ist eine Diagnose praktisch nicht möglich. Daran schließt sich die für den Besitzer völlig unauffällige, das heißt okkulte Phase an, die sich vor allem durch das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien auszeichnet. Hunde in diesem Stadium können bereits echokardiographische Veränderungen aufweisen. Etwa ein Drittel der Hunde stirbt in dieser okkulten Phase am plötzlichen Herztod (CALVERT et al., 1997a; CALVERT et al., 1997b; O'GRADY & HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000; CALVERT & WALL, 2001; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Überleben die Tiere dieses Stadium entwickeln sich nach progressivem Verlauf klinische Symptome. Synkopen entstehen aufgrund maligner Arrhythmien. Anzeichen eines kongestiven Herzversagens sind die möglicherweise eintretende Leistungsinsuffizienz und Dyspnoe in Folge eines kardialen Lungenödems. Auch in dieser Phase der Erkrankung stirbt etwa die Hälfte der Tiere am plötzlichen Herztod (CALVERT et al., 1997a; O'GRADY & HORNE, 1998; CALVERT et al., 2000; CALVERT & WALL, 2001; O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004).

1.4. Diagnose

Für die Diagnose der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns sind hinsichtlich einer subklinischen Kardiomyopathie regelmäßige Screening-Untersuchungen erwachsener Tiere empfehlenswert. Die Diagnose erfolgt in der Regel über eine echokardiographische Untersuchung und ein Holter-Monitoring (CALVERT & MEURS, 2009).

1.4.1. Elektrokardiogramm

Im Elektrokardiogramm (EKG) werden der Rhythmus und die Morphologie der QRS-Komplexe beurteilt. Da bei der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns Rhythmusstörungen intermittierend auftreten können, liegt im Kurzzeit-EKG häufig ein physiologischer Sinusrhythmus vor, während das 24-

Stunden-EKG bereits Arrhythmien aufweist. Neben einem physiologischen Rhythmus treten als pathologische Veränderungen supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern oder im Endstadium Kammerflimmern auf (CALVERT et al., 1997a; KITTLESON & KIENLE, 1998; CALVERT & MEURS, 2009).

1.4.1.1. Kurzzeit-EKG

Ein Kurzzeit-EKG ist in der Regel leicht verfügbar und schnell durchzuführen. Die Evaluation der Korrelation des Kurzzeit-EKGs mit dem momentanen Goldstandard zur Diagnose des okkulten Stadiums, dem 24-Stunden-EKG, zeigte, dass ein Kurzzeit-EKG als alleiniges Diagnostikum für diese Phase der Kardiomyopathie des Dobermanns unzureichend ist (WESS et al., 2010c). 35,8 % der Untersuchungen ergaben falsch negative Ergebnisse. Im Vergleich zum 24-Stunden-EKG zeigte sich eine gute Spezifität, aber eine schlechte Sensitivität (WESS et al., 2010c). Die Ergebnisse der Untersuchung sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Sensitivität, Spezifität, Prävalenz, positiver und negativer prädiktiver Wert des Kurzzeit-EKGs mit mindestens einer Extrasystole im Vergleich zu verschiedenen Gruppen des 24-Stunden-EKGs (Holter) nach WESS et al., 2010b. PPV= positiver prädiktiver Wert, NPV= negativer prädiktiver Wert, AUC= Area under the curve, n= Anzahl.

	Holter VES/ 24 Stunden			
≥ 1 VES/ 5 Minuten	< 50	100-500	501-2000	> 2000
n	671	84	52	68
Prävalenz		11,2	7,2	9,2
Sensitivität		37,6	73,1	91,2
Spezifität		96,7	96,7	96,7
PPV		59,3	63,3	73,8
NPV		92,5	97,9	99,1
AUC		0,67	0,86	0,95

1.4.1.2. 24-Stunden-EKG

Das 24-Stunden-EKG gilt als Goldstandard zur Diagnosestellung des okkulten Stadiums (CALVERT et al., 2000; CALVERT & WALL, 2001; MEURS et al., 2001a; CALVERT & MEURS, 2009). Beim Fehlen ventrikulärer Tachyarrhythmien besteht zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Hinweis auf das Vorliegen einer Kardiomyopathie im okkulten Stadium. Weniger als 50

ventrikuläre Extrasystolen werden als normal angesehen. Die Anzahl von 50 bis 100 Extrasystolen ist hinweisend für das Vorliegen einer Kardiomyopathie. Bei mehr als 100 ventrikulären Extrasystolen kann von einer Kardiomyopathie im okkulten Stadium ausgegangen werden. (CALVERT, 1995; CALVERT & MEURS, 2009). In einer aktuellen Studie stellte sich eine zweimalige Holteruntersuchung mit mehr als 50 ventrikulären Extrasystolen pro 24 Stunden innerhalb eines Jahres als bestes diagnostisches Kriterium heraus. Die Sensitivität lag bei 100%, die Spezifität bei 98,0%, der PPV bei 94,5 % und der NPV bei 100 % (GERAGTHY, 2011). Die folgende Abbildung 1 zeigt einen Dobermann mit angelegtem 24-Stunden-EKG.



Abbildung 1: Dobermann mit angelegtem 24-Stunden-EKG.

1.4.2. Echokardiographie

Im Verlauf der Krankheit entwickelt sich zunehmend eine systolische und auch diastolische Dysfunktion. Diese Veränderungen können jedoch bereits im okkulten Stadium auftreten (CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT et al., 1997a; O'SULLIVAN et al., 2007). Zum momentanen Zeitpunkt werden zur Einschätzung der DoCM die konventionellen Parameter des linken Ventrikels herangezogen. Die Diagnose einer Dilatativen Kardiomyopathie erfolgt mittels 2D- und M-Mode-Messungen für die Beurteilung der myokardialen Funktion und der Dilatation des Ventrikels (CALVERT & BROWN, 1986; CALVERT &

MEURS, 2009).

1.4.2.1. Konventionelle Parameter

Um die Dimensionen des linken Ventrikels beurteilen zu können, werden die im M-Mode (Aufzeichnung der Herzstrukturen gegen die Zeit) gemessenen Diameter ermittelt. Hieraus können der enddiastolische (EDD) und der endsystolische Durchmesser (ESD) bestimmt werden (POULSEN NAUTRUP & TOBIAS, 1998; FEIGENBAUM, 2005). In der Literatur werden verschiedene Grenzwerte zwischen einem physiologischen und einem pathologischen Befund beschrieben. Ebenfalls gibt es weitere Unterteilungen bezüglich des Geschlechts oder des Gewichts der Tiere. Die momentanen Werte liegen je nach Studie bei gesunden Hunden für EDD bei ≤ 47 mm und für ESD bei ≤ 38 mm. Werte für EDD ≥ 49 mm und ESD ≥ 40 mm gelten als abnormal (O'GRADY & HORNE, 1998; CALVERT & WALL, 2001; CALVERT & BROWN, 2004; O'GRADY et al., 2008; CALVERT & MEURS, 2009). In einer aktuellen Studie wurden folgende Referenzwerte für die M-Mode Messungen ermittelt. Ein EDD > 48 mm bei Rüden, ein EDD > 46 mm bei Hündinnen und ein ESD > 36 mm bei beiden Geschlechtern wurde als pathologisch betrachtet (MÄURER, 2010).

1.4.2.2. Scheibchensummationsmethode nach Simpson

Die biplane Scheibchensummationsmethode nach Simpson (SSSM) wird in der Humanmedizin als Methode zur zweidimensionalen echokardiographischen Volumenbestimmung des linken Ventrikels beschrieben (LANG et al., 2005; LANG et al., 2006). Die Berechnung basiert auf der Summe elliptischer Scheiben des linksventrikulären Volumens und wird in der Regel normalisiert auf die Körperoberfläche in Quadratmetern angegeben (KURODA et al., 1994; LANG et al., 2005; LANG et al., 2006). In verschiedenen Studien konnte eine gute Korrelation mit anderen Methoden wie der Computertomographie und der Angiographie festgestellt werden (PARISI et al., 1979; WEISS et al., 1983; KURODA et al., 1994; NOSIR et al., 1999). Erste Referenzwerte bei Dobermännern ergaben ein enddiastolisches Volumen normalisiert auf die Körperoberfläche (EDV/BSA) von $72,8 \pm 9,3$ ml/ m² und ein endsystolisches Volumen normalisiert auf die Körperoberfläche (ESV/BSA) von $36,1 \pm 6,8$ ml/ m² (SIMAK, 2008). Nach neuen Erkenntnissen ist die SSSM der M-Mode Messung überlegen und kann bereits früher echokardiographische Veränderungen

aufzeigen. Als Cut-Off-Werte wurden folgende Volumina ermittelt: EDV/BSA > 95 ml/ m² mit einer Sensitivität von 96,6 % und einer Spezifität von 96,3 % und ESV/BSA > 55 ml/ m² mit einer Sensitivität von 94,4 % und einer Spezifität von 97,4 % (WESS et al., 2010a).

1.5. Therapie

Hinsichtlich der Therapie des okkulten Stadiums der DoCM gibt es keine einheitlichen Vorgaben. Eine Behandlung des Myokardschwäche wird empfohlen, wenn die echokardiographischen Werte verändert sind (CALVERT & MEURS, 2009). Dobermänner im kongestiven Herzversagen, die an der Dilatativen Kardiomyopathie erkrankt sind, haben unter einer Therapie mit Pimobendan (Phosphodiesterase-III-Hemmer) eine signifikant längere Überlebenszeit im Vergleich zur einer Kontrollgruppe (FUENTES et al., 2002; O'GRADY et al., 2008). Die antiarrhythmische Therapie mit Mexiletin, Lidocain oder Amiodaron beruht auf einer Reduktion der im okkulten Stadium einsetzenden ventrikulären Arrhythmien (MOISE, 2002; CALVERT & BROWN, 2004; CALVERT & MEURS, 2009). Digoxin wird zur Behandlung von Vorhofflimmern empfohlen (CALVERT & MEURS, 2009). ACE-Inhibitoren werden zur Therapie des kongestiven Herzversagens eingesetzt. Eine neuere Studie zeigt Hinweise, dass sich der ACE-Hemmer Benazepril bei Dobermännern im okkulten Stadium positiv auf eine spätere Entwicklung von kongestivem Herzversagen auswirkt (O'GRADY et al., 2009). Als wichtigstes Element zur Behandlung eines kardialen Lungenödems zählt die Therapie mit Schleifendiuretika. Zur Optimierung der Therapie können des Weiteren Aldosteronantagonisten wie Spironolacton oder Thiazide zum Einsatz kommen (KITTLESON & KIENLE, 1998).

2. Evaluierung neuer echokardiographischer Untersuchungsmethoden

Die genaue Bestimmung und zeitliche Einschätzung der regionalen myokardialen Funktion erlaubt die frühzeitige Erkennung einer Dysfunktion und ist demnach von zunehmender Bedeutung zur Risikobewertung, Patientenmanagement und Evaluierung der Medikamentenwirksamkeit (GOTTE et al., 2006). Die Messung der kardialen Rotation, der Torsion und der circumferentiellen Strain erlaubt eine direkte Einschätzung des Grades der myokardialen Verformung und Bewegung des Herzens (GOTTE et al., 2006; SHAW et al., 2008). Eine Vielzahl an Studien,

die die rotierende Bewegung des linken Ventrikels und die myokardiale Verformung untersucht haben, verwendeten eine Reihe verschiedener Untersuchungsmethoden. Hierzu zählen unter anderem die Magnetresonanztomographie (MRT) und echokardiographische Untersuchungen mittels dem Gewebedoppler-Verfahren und Speckle Tracking (GOTTE et al., 2006; SHAW et al., 2008; LIU & LI, 2010).

2.1. Anatomische Grundlagen

Im Laufe der Zeit wurde mit zunehmend verbesserten Untersuchungsmöglichkeiten die myokardiale Struktur untersucht und beschrieben (HARVEY, 1628; STREETER et al., 1969; TORRENT-GUASP et al., 2005; KOCICA et al., 2006; GROSBERG & GHARIB, 2009). Siehe Abbildung 2.

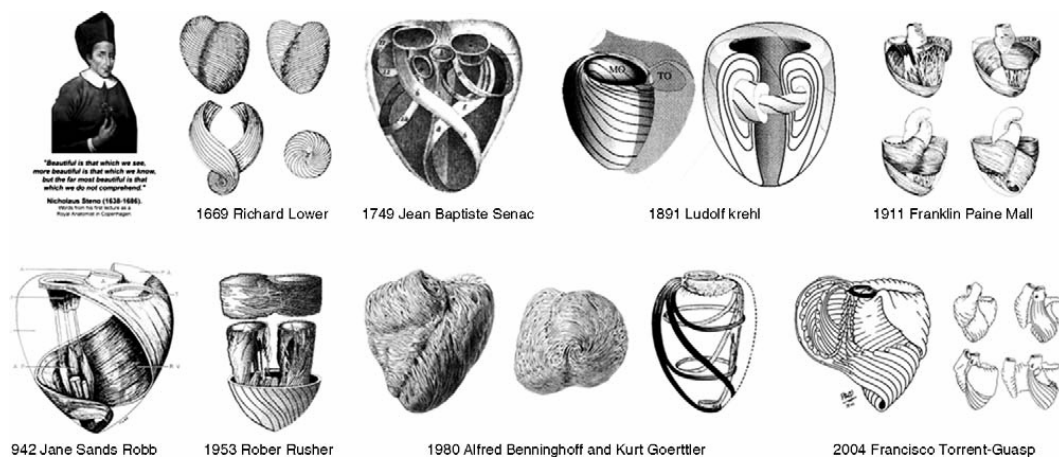


Abbildung 2: Beschreibung der Anordnung der myokardialen Fasern im Verlauf der Zeit (nach Kocica, Corno et al. 2006).

Es wurde gezeigt, dass die Herzmuskelfasern das so genannte helikale ventrikuläre Myokardband formen. Dieses beginnt an der Pulmonalarterie und umschließt den rechten Ventrikel, während es sich als absteigendes Segment zur Herzspitze windet. Danach verläuft es spiralförmig als aufsteigendes Segment zur Aortenklappe (TORRENT-GUASP et al., 2005). Siehe Abbildung 3

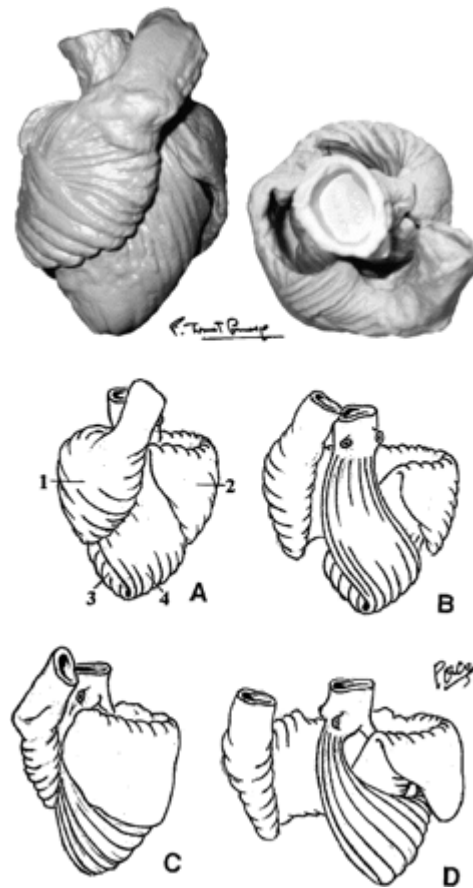


Abbildung 3: oben: Silikonmodell des ventrikulären Myokardbands, Mitte und unten: Schematische Darstellung des Silikonmodells aus verschiedenen Blickrichtungen nach (TORRENT-GUASP et al., 2005)

Im linken Ventrikel verlaufen die Fasern des Subepikards in einer linksgängigen Helix, die der mittleren Schicht verlaufen circumferentiell und die Fasern des Subendokards in einer rechtsgängigen Helix (BUCKBERG, 2002). Die Kontraktion dieser drei Schichten der Myokardfasern verursacht nicht nur eine longitudinale, circumferentielle und radiale Bewegung des Herzens, sondern auch eine Verdrehung des Myokards. Untersuchungen zeigten, dass diese strukturelle Architektur einen wichtigen Einfluss auf die Kontraktion und die Relaxation der Ventrikel hat (BUCKBERG, 2002; NAKATANI, 2011).

2.2. Messmethoden der Rotation, der Torsion und der circumferentiellen Strain

Bisher war die Messung der kardialen Rotation und Torsion nur mit invasiven Methoden möglich. In der Humanmedizin wurden bei Patienten Tantalklammern an das Epikard genäht und anschließend mittels Röntgenkinematographie untersucht (HARRISON et al., 1963). Nach Weiterentwicklung der Methode wurde die gegenläufige Rotation der Herzspitze im Vergleich zur Herzbasis

bekannt (INGELS et al., 1975). Weitere Verfahren stellen die Magnetresonanztomographie, welche sehr zeitaufwändig und teuer ist und die Sonomikrometrie als weitere invasive Methode dar (BUCHALTER et al., 1990). Mit dem Fortschritt der 2D-Echokardiographie konnte die myokardiale Verformung mittels Gewebedoppler-Verfahren (GAROT et al., 2002) und später mittels Speckle Tracking evaluiert werden (NOTOMI et al., 2005b; SHAW et al., 2008).

2.2.1. Goldstandard

Die bisherigen Goldstandardmethoden zur Verformungsmessung am Herzen stellen die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Sonomikrometrie dar. Neuere Untersuchungen zeigten, dass die Messung der Rotation mittels 2D-Echokardiographie vergleichbare Werte zu diesen Methoden ergab (HELLE-VALLE et al., 2005; NOTOMI et al., 2005b).

2.2.1.1. Magnetresonanztomographie

Eine nicht invasive Methode stellt die Magnetresonanztomographie dar. Sie basiert auf starken Magnetfeldern im Radiofrequenzbereich. Eine Markierungstechnik wurde entwickelt, um spezielle Bereiche des Myokards zu kennzeichnen bevor ein Bild erstellt wird. Die Kennzeichnung wird bei selektiver Radiowellenanregung von schmalen Flächen angewendet und erscheint als schwarze Linien auf dem erzeugten Bild (BUCHALTER et al., 1990). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass sich die Magnetresonanztomographie sowohl beim Tier als auch beim Menschen für die Messung der kardialen Rotation und Torsion eignet (BUCHALTER et al., 1990; HELLE-VALLE et al., 2005; GOTTE et al., 2006).

2.2.1.2. Sonomikrometrie

Bei der Sonomikrometrie handelt es sich um eine invasive Methode, bei der mehrere Ultraschallkristalle ins Myokard implantiert und an ein Sonomikrometer angeschlossen werden. Dadurch können die Abstände der Kristalle zueinander im Verlauf der Herztätigkeit kontinuierlich verfolgt und gemessen werden (URHEIM et al., 2000).

2.2.2. Gewebedoppler

Mit der Einführung der Gewebedopplermessung zur Beurteilung der Torsion des

Herzens wurde eine weitere, nicht invasive Messmethode vorgestellt (GAROT et al., 2002). Bei der Gewebedopplermessung werden Geschwindigkeitsveränderungen des myokardialen Gewebes gemessen. Das Verfahren wurde mit der Magnetresonanztomographie bei derselben Patientengruppe verglichen. Die Studie zeigte, dass beide Methoden ohne signifikante Unterschiede korrelierten (URHEIM et al., 2000). Einer der größten Nachteile des Gewebedopplers ist die Winkelabhängigkeit. Sie kommt dadurch zu Stande, dass sich das Myokard während der Herztätigkeit dreidimensional verformt. Die Messung der myokardialen Bewegung ist allerdings nur entlang des Schallstrahls möglich. Dieses Problem kann durch eine Ausrichtung des Schallstrahls entlang der Bewegungsrichtung reduziert werden (URHEIM et al., 2000).

2.2.3. Speckle Tracking

Speckle Tracking beruht auf Messungen in der zweidimensionalen Echokardiographie. Das Graubild setzt sich aus einem Muster einzelner Bildpunkte (Speckles) zusammen. Dieses Muster kann dazu verwendet werden, myokardiale Bewegungen zu verfolgen. Jede Region des Myokards hat eine individuelle, zufällige Anordnung der Speckles, die sie von anderen Myokardregionen unterscheidet (Siehe Abbildung 4).

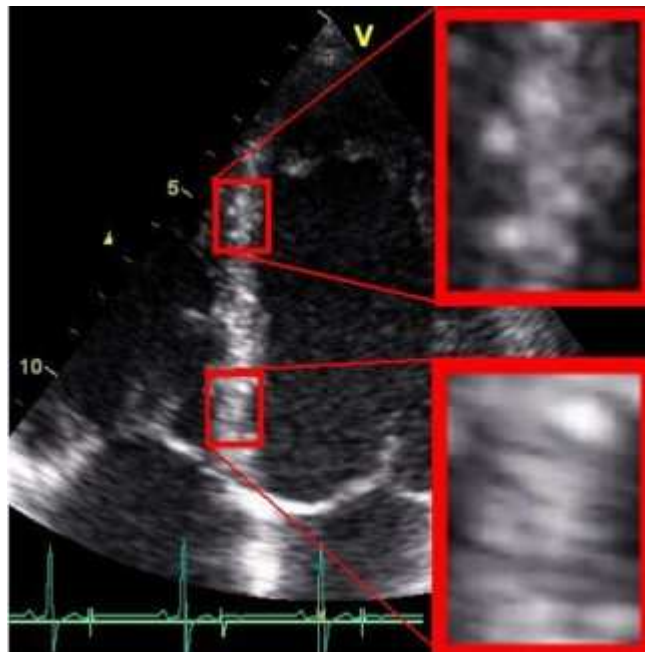


Abbildung 4: Beispiel individueller Speckle-Muster zweier Myokardregionen (STØYLEN, 2010).

Die Speckle-Muster folgen der Myokardbewegung und ändern sich während dessen nur in geringem Maße. Durch Definition einer bestimmten Region (Kernel) in einem Ultraschallbild kann dieses Kernel im nächsten Bild anhand der gleichen Größe und Form und ähnlichem Speckle-Muster erneut identifiziert werden. Dies ermöglicht, die Bewegung des Kernels von Bild zu Bild zu verfolgen (Siehe Abbildung 5).

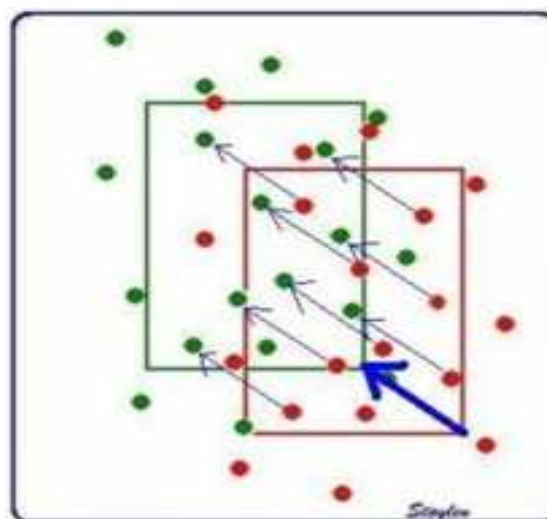


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Verfolgung des Speckle-Musters eines Kernels (grün) im Vergleich zum ursprünglichen Kernel (rot) (STOYLEN, 2010).

Diese Methode wurde in verschiedenen Studien bei Hunden und bei Menschen im

Vergleich zu MRT, Sonomikrometrie und Gewebedoppler in longitudinaler Richtung und auch für die Rotation validiert (HELLE-VALLE et al., 2005; NOTOMI et al., 2005b). Siehe Abbildung 6.

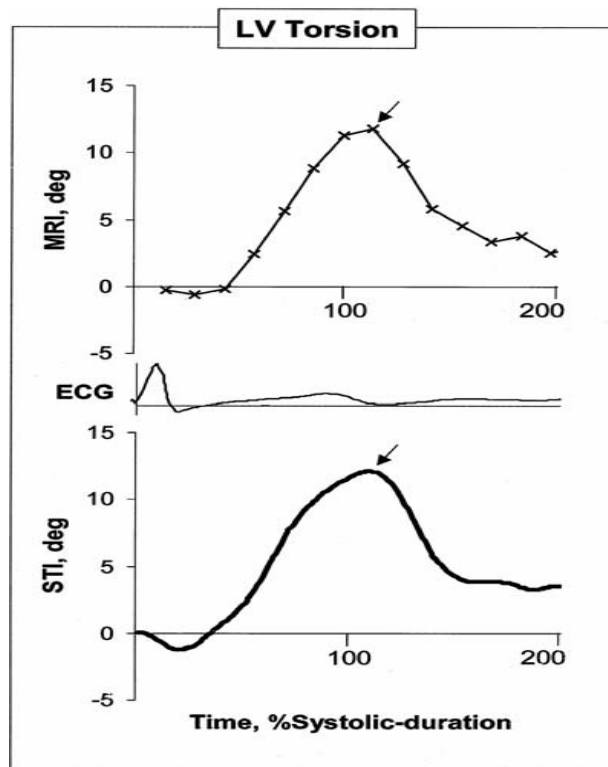


Abbildung 6: Kurven der linksventrikulären Torsion (hier LV-Torsion) im Vergleich, ermittelt mit MRT (hier MRI) und mit Speckle-Tracking (hier STI). Die Pfeile markieren den jeweiligen Peak der Torsion, angegeben in Grad (hier deg). Notomi et al. 2005.

2.3. Kardiale Rotation und Torsion

Die Rotation ist als drehende Bewegung um das Massenzentrum des linken Ventrikels in der Kurzachse definiert. Die Torsion des linken Ventrikels (LVtor) resultiert aus der helikalen Anordnung der Myokardfasern. Diese spiralförmige Drehung ist ein wichtiger Faktor der normalen systolischen und diastolischen myokardialen Funktion. Dies wurde sowohl bei Hunden, als auch beim Menschen nachgewiesen (ARTS et al., 1982; ARTS et al., 1984; RADEMAKERS et al., 1992); (INGELS et al., 1989; NOTOMI et al., 2006b). Die Torsion ist charakterisiert durch die gegenläufige Drehung der Herzspitze im Vergleich zur Herzbasis um die kardiale Längsachse. Die Differenz zwischen den Rotationswinkeln der Herzspitze und der Herzbasis wird als Nettotorsion in Grad definiert (STREETER et al., 1969; INGELS et al., 1989; NAKATANI, 2011). Die Myokardfasern des Subepikards und des Subendokards verursachen sowohl an

der Herzbasis als auch an der Herzspitze eine jeweils gegenläufige Drehrichtung. Die vorwiegende Drehrichtung kommt im Zusammenhang mit dem subendokardialen und dem subepikardialen Radius zustande. Der größere Radius des Subepikards schafft ein größeres Drehmoment im Vergleich zum Subendokard. Als Folge dessen ist die Rotation des Subepikards vorherrschend (AL-NAAMI, 2010; NAKATANI, 2011). Siehe Abbildung 7.

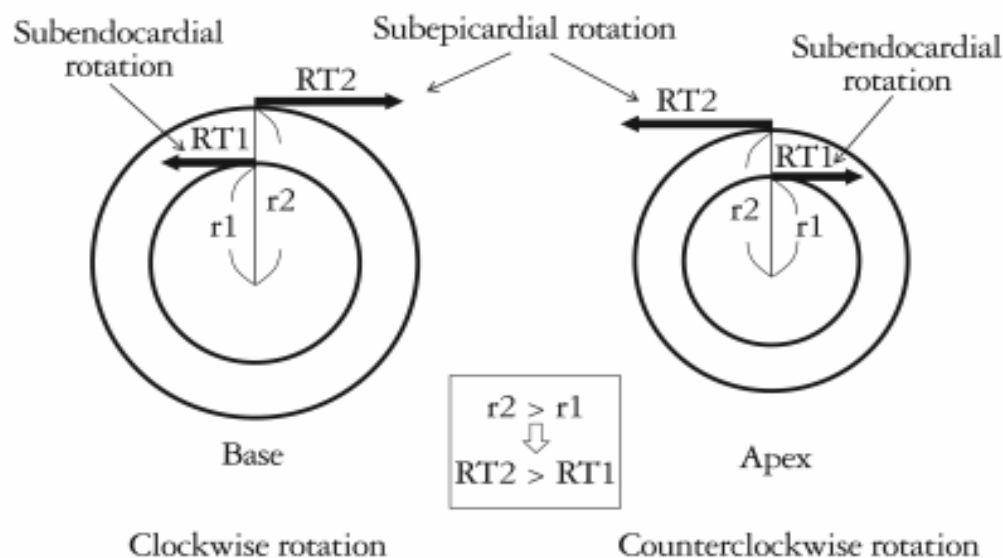


Abbildung 7: Gegenläufige Rotation von Apex und Basis. Der subepikardiale Radius ist größer als der subendokardiale Radius ($r_2 > r_1$) und demzufolge ist das subepikardiale Drehmoment größer als das subendokardiale Drehmoment ($RT_2 > RT_1$) (NAKATANI, 2011).

Die Rotation und die Torsion werden hauptsächlich von drei Faktoren beeinflusst: 1) Der Grad der Kontraktion und der Relaxation des Myokards. 2) Das Gleichgewicht der Kontraktion zwischen Subepikard und Subendokard. 3) Der Orientierung der myokardialen Fasern (NAKATANI, 2011). Myokardschäden des Endokards, wie sie bei myokardialer Ischämie bekannt sind, haben Einfluss auf das Rotationsverhalten (NAKATANI, 2011). Humanmedizinische Untersuchungen an Patienten mit diastolischer Dysfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten interessante Ergebnisse. In einem sehr frühen Stadium einer diastolischen Dysfunktion ergaben sich höhere Werte als bei den gesunden Studienteilnehmern. Danach kam es nach progressiver Abnahme zu einer so genannten „Pseudo-Normalisation“ der gemessenen Rotations- und Torsionswerte und folgenden restriktiven Verlauf (PARK et al., 2008; NAKATANI, 2011).

Die genaue Definition der Bildfenster für die Darstellung des Apex und der Basis ist sehr wichtig, um die Varianz der Torsionsberechnung zu reduzieren (SHAW et al., 2008). In verschiedenen experimentellen und klinischen Studien variieren die gemessenen Werte von basaler und apikaler Rotation und der Torsion sehr stark (RADEMAKERS et al., 1992; HELLE-VALLE et al., 2005).

Diese Unterschiede im Ausmaß der systolischen Torsion sind sehr stark abhängig von der gewählten Ebene der Kurzachse. Die apikale Schnittebene wird definiert als das ventrikuläre Lumen ohne sichtbaren Papillarmuskel. Die basale Schnittebene zeigt die Mitralklappe (NOTOMI et al., 2005b). Die apikale Rotation erfolgt von der Herzspitze aus gesehen gegen den Uhrzeigersinn mit einer initialen Drehung im Uhrzeigersinn. Im Vergleich dazu rotiert die Herzbasis mit dem Uhrzeigersinn. Siehe Abbildung 8.

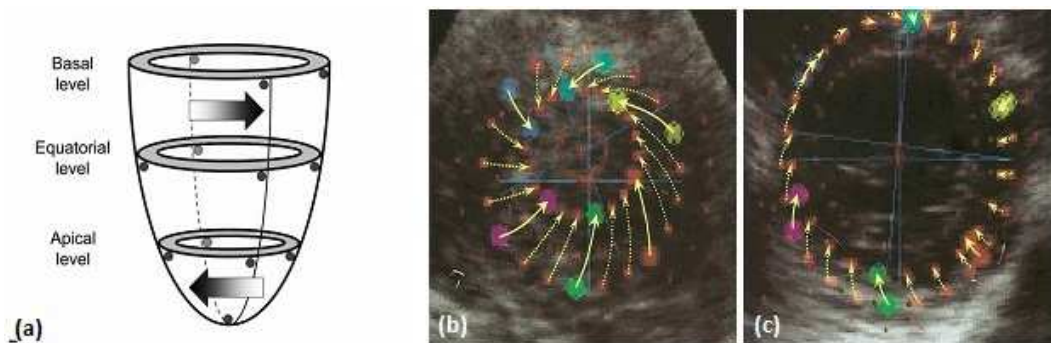


Abbildung 8: (a) Von der Herzbasis aus gesehen: apikale Rotation gegen den Uhrzeigersinn, basale Rotation mit dem Uhrzeigersinn nach Helle-Valle et al., 2005 (b) apikale Rotation und (c) basale Rotation im zweidimensionalen Ultraschallbild.

Dies konnte sowohl bei Menschen als auch bei Hunden mittels zweidimensionaler Echokardiographie und mit den Goldstandardmethoden nachgewiesen werden (HELLE-VALLE et al., 2005; NOTOMI et al., 2005b; CHETBOUL et al., 2008). Die apikale Rotation wird in positiven Werten und die basale Rotation in negativen Werten angegeben (NOTOMI et al., 2005b). Die systolische Torsion speichert Energie, welche in der Diastole frei wird. Bei der elastischen Rückverformung entsteht eine Sogwirkung auf das einströmende Blut und hilft bei der diastolischen Füllung des Ventrikels (RADEMAKERS et al., 1992; ROTHFELD et al., 1998). Die Messung der Rotation und der daraus berechenbaren Torsion dient zur Beurteilung der myokardialen Funktion und gilt als sensitive Messmethode der ventrikulären Relaxation (CHETBOUL et al., 2008). Die Torsion (angegeben in Grad) wird definiert als die Differenz zwischen

apikaler und basaler linksventrikulärer Rotation (angegeben in Grad) (NOTOMI et al., 2005b; NOTOMI et al., 2006b). Formel 1 zeigt die Berechnung der linksventrikulären Torsion (LVtor).

Formel 1 Berechnung der linksventrikulären Torsion (LVtor)

$$\text{LVtor} = (\text{Peak Rotation Apex}) - (\text{Peak Rotation Basis})$$

2.3.1. Studien aus Human- und Veterinärmedizin

In der Humanmedizin wurde die Messung der linksventrikulären Rotation und Torsion mittels Speckle-Tracking in mehreren Studien validiert und im Hinblick auf verschiedene Krankheiten untersucht (HELLE-VALLE et al., 2005; NOTOMI et al., 2005b; NOTOMI et al., 2005a; POPESCU et al., 2009; POPESCU et al., 2010). Des Weiteren konnten verschiedene Einflusskriterien auf das Drehverhalten des Herzens untersucht werden (HANSEN et al., 1991; RADEMAKERS et al., 1992; MOON et al., 1994). Tiermodelle wurden ebenfalls zur Validierung der Methode herangezogen (BUCHALTER et al., 1994; HELLE-VALLE et al., 2005). Neben den experimentellen Untersuchungen mit Tiermodellen für die Humanmedizin gibt es bereits Studien zum Rotationsverhalten beim Hund, zur Evaluierung einer möglichen Anwendung in der veterinärmedizinischen Diagnostik (KELLER, 2007; CHETBOUL et al., 2008).

2.3.1.1. Rotation und Torsion in der Humanmedizin

Bereits 1994 wurde eine Studie mittels Kineradiogrammen mit sechs Probanden durchgeführt, um den Effekt von Dobutamin (inotrope Stimulation) und nach Volumenladung zu untersuchen (MOON et al., 1994). Es konnte herausgefunden werden, dass eine Drucksteigerung im linken Ventrikel weder eine Auswirkung auf die systolische Drehbewegung noch auf die früh diastolische Rückdrehung hat. Im Vergleich zu den experimentellen Studien konnte nach der Infusion mit Dobutamin nachgewiesen werden, dass eine verstärkte Kontraktion die Drehbewegung steigert (MOON et al., 1994). Auf die systolische Komponente der Verdrehung hat eine Volumenladung keinen Einfluss. Diese bewirkt vielmehr

eine Verlangsamung der Rückbewegung während der frühen Diastole (MOON et al., 1994).

Eine Untersuchung an vierzig gesunden Probanden wurde von Gustafsson et al. durchgeführt. Hier wurden die einzelnen Segmente genauer untersucht und das Rotationsverhalten gegenüberliegender Myokardsegmente beurteilt. So zeigte sich an der basalen Schnittebene, dass sich das inferiore Segment und das septale Segment signifikanter mit dem Uhrzeigersinn drehten als die jeweils gegenüberliegenden Segmente. Auf der Ebene des Papillarmuskels unterschieden sich die inferioseptalen Segmente ebenfalls deutlich von den anteriolateralen Segmenten. Während sich die einen Segmente im Uhrzeigersinn drehten, zeigte sich bei den anteriolateralen Segmenten eine Drehung gegen den Uhrzeigersinn. Die apikale Ebene wies keine signifikanten Unterschiede zwischen den Segmenten auf (GUSTAFSSON et al., 2009).

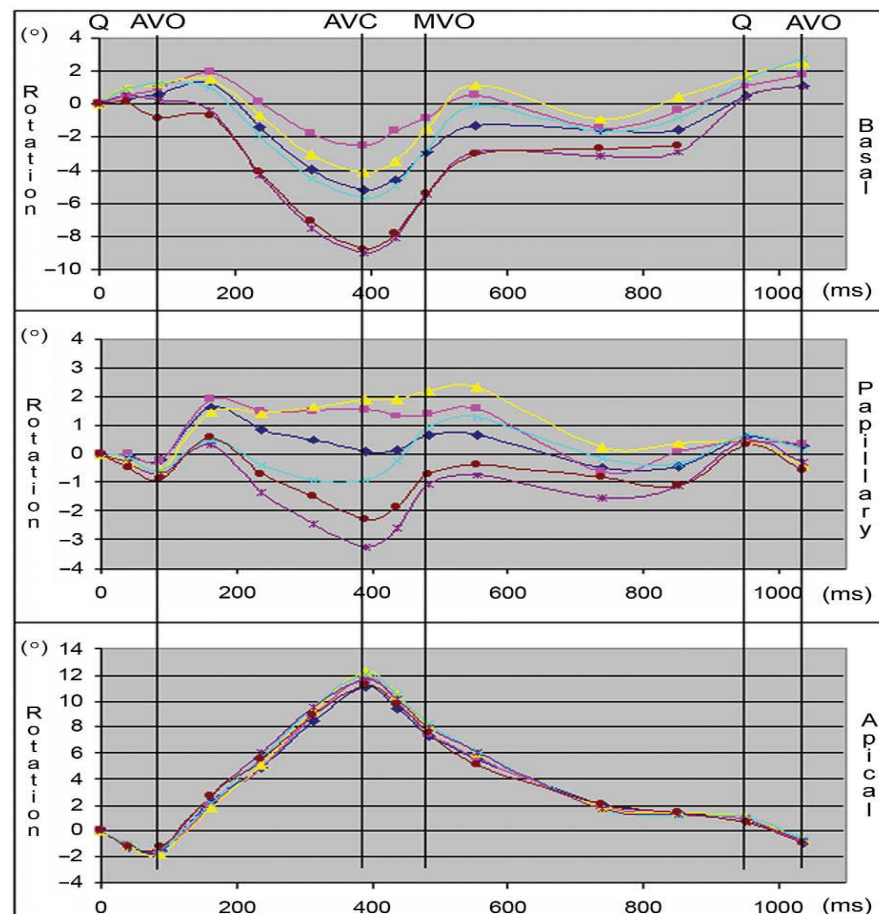


Abbildung 9: Mittlere regionale Rotationskurve aller drei Ebenen der Studienpopulation. Jede Kurve repräsentiert die Rotation eines Segments. Positive Werte stehen für eine Drehung mit dem Uhrzeigersinn, negativer Werte stehen für die Drehrichtung gegen den Uhrzeigersinn. AVO = Aortenklappenöffnung, AVC = Aortenklappenschluss, MVO = Mitralklappenöffnung. Gustafsson et al. 2008.

Bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen wurde das Drehverhalten untersucht. Die apikale Rotation zeigte in allen Altersgruppen eine Drehrichtung gegen den Uhrzeigersinn, mit einer zunehmenden Drehung bei fortschreitendem Alter (AL-NAAMI, 2010; NOTOMI et al., 2006a). Bei Kindern konnte gezeigt werden, dass sich beide Myokardebenen (Herzbasis und Herzspitze) in einer Richtung, nämlich gegen den Uhrzeigersinn drehen. Bei allen Probanden, selbst bei den Heranwachsenden konnten keine negativen Rotationswerte für die Herzbasis evaluiert werden (AL-NAAMI, 2010).

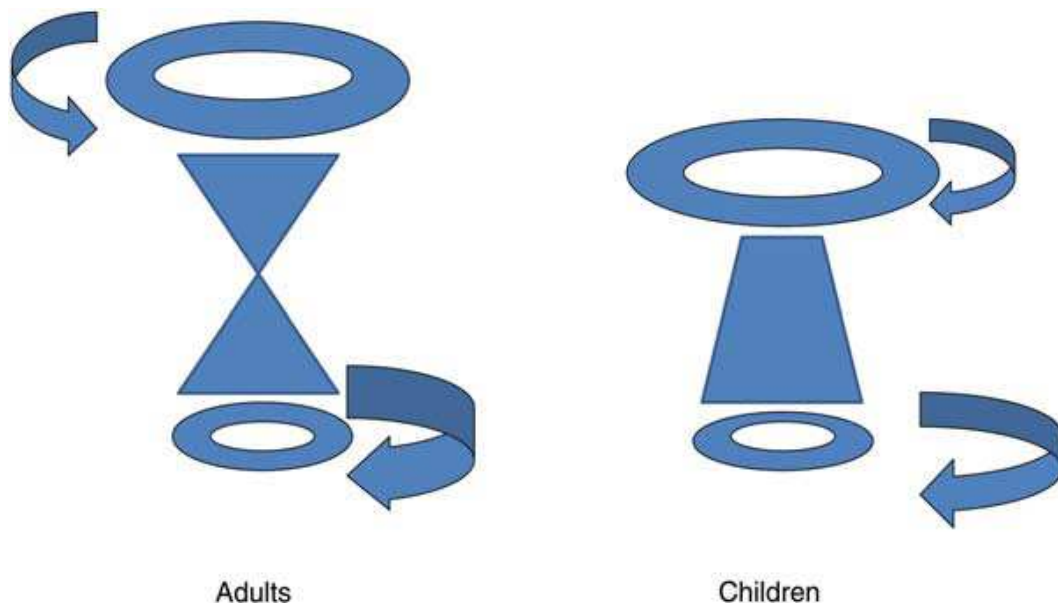


Abbildung 10: Darstellung der kardialen Rotation und Torsion bei Erwachsenen (links) und bei Kindern (rechts) nach (AL-NAAMI, 2010).

Im Vergleich hierzu konnte in einer weiteren Untersuchung der Rotation von der Kindheit bis ins Erwachsenenalter ein Wechsel der basalen Rotation schon bei Heranwachsenden festgestellt werden (NOTOMI et al., 2006a). Diese Erkenntnis kann zum einen als Hinweis für fundamentale myokardiale Veränderungen, am sich entwickelnden Herz angesehen werden. Zum anderen kann die größere Länge über die die epikardialen Fasern agieren können ursächlich sein (NOTOMI et al., 2006a). Im Wachstum verbinden sich myokardiale Fasern der Basis und der Apex circumferentiell an Stellen, die immer weiter entfernt liegen. Mit diesem Wachstumsprozess wird die basale Rotation stärker (WULFSOHN et al., 2004; NOTOMI et al., 2006a).

2.3.1.1.1. Dilatative Kardiomyopathie

Eine Studie zur Dilatativen Kardiomyopathie zeigte, dass sowohl die apikale, als auch die basale Rotation und die linksventrikuläre Torsion im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe reduziert waren (POPESCU et al., 2009). Zum einen steht eine reduzierte oder sogar umgekehrte apikale Rotation im Zusammenhang mit einer hochgradigen linksventrikulären Dilatation. Zum anderen steht diese ebenfalls im Zusammenhang mit einem gesteigerten Volumen des linken Ventrikels. Durch die gefundenen Ergebnisse zeichnet sich eine Untergruppe der Patienten mit einer Dilatativen Kardiomyopathie mit weiter fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ab (POPESCU et al., 2009).

2.3.1.1.2. Aortenstenose

Bei Patienten mit Aortenstenose sind die linksventrikuläre apikale Rotation und die Torsion im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe stärker (POPESCU et al., 2010). Des Weiteren wurde der Zusammenhang der Rotationsparameter zu konventionellen echokardiographischen Parametern untersucht. Hierbei stellte sich eine gute Korrelation der linksventrikulären Torsion zu den linksventrikulären Volumina heraus. Eine signifikante Beziehung zwischen den linksventrikulären Rotationsparametern und der linksventrikulären Ejektionsfraktion konnte nicht festgestellt werden (POPESCU et al., 2010).

2.3.1.2. Rotation und Torsion in der Veterinärmedizin

In experimentellen Studien wurden bei Hunden die Veränderung der Rotation von Apex und Basis und somit auch der Torsion unter Einfluss von Dobutamin (inotrope Steigerung) untersucht (RADEMAKERS et al., 1992; HELLE-VALLE et al., 2005). Es konnte vergleichbar zu anderen Studien gezeigt werden, dass die apikale und die basale Rotation einerseits durch die Infusion mit Dobutamin zunahmen, während sie andererseits bei einem Verschluss der linken Koronararterie abnahmen (RADEMAKERS et al., 1992; BUCHALTER et al., 1994; DONG et al., 1999; HELLE-VALLE et al., 2005). Abbildung 11 zeigt die Kurven der apikalen und basalen Rotation sowie der Torsion in Grad während der untersuchten Kriterien.

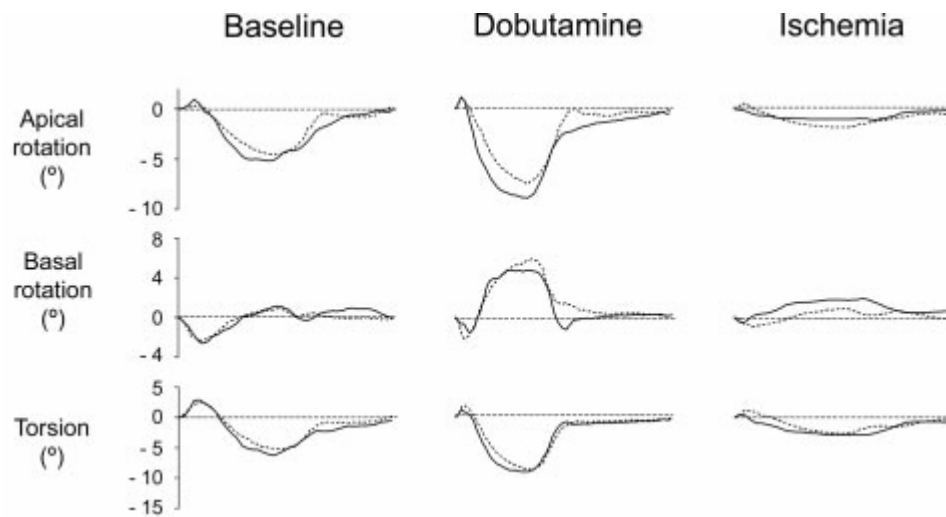


Abbildung 11: Experimentelle Studie mit anästhesierten Hunden mit Vergleich von Sonomikrometrie (helle Linie) und Speckle-Tracking (dunkle Linie). Von links: Baseline Kurve, unter Dobutamin-Einfluss und während einer Ischämie. Nach Helle-Valle et al. 2005.

Eine tiermedizinische Studie untersuchte die linksventrikuläre Rotation und Torsion echokardiographisch mittels zweidimensionalen Speckle-Tracking beim Hund und hat diese mit Gewebedopplerparametern verglichen (CHETBOUL et al., 2008). Hierzu wurden 35 Hunde verschiedener Rassen, darunter drei Dobermänner, herangezogen. Diese Studie zeigt die Anwendbarkeit des zweidimensionalen Speckle-Tracking beim Hund, um die linksventrikuläre Rotation und Torsion zu quantifizieren. Durch die in dieser Untersuchung festgestellte gute Reproduzierbarkeit der systolischen Speckle-Tracking-Messungen besteht die Möglichkeit der klinischen Anwendung der Methode. Die höchste Variabilität wurde bei der apikalen Rotation mit 18 % beobachtet. Es wird vermutet, dass dies durch unterschiedliche Positionierung des Schallkopfes verursacht wird (CHETBOUL et al., 2008). In der Studie konnte bei gesunden Hunden die positive Korrelation zwischen der fractional shortening (FS) in Prozent, der endsystolischen apikalen Rotation und der linksventrikulären Torsion aufgezeigt werden. Ebenfalls wurde gezeigt, dass die apikale Rotation signifikant höhere Werte aufweist als die basale Rotation. Abbildung 12 zeigt die erstellten Box-Plots zum Vergleich der Rotationen von Herzbasis und Herzspitze.

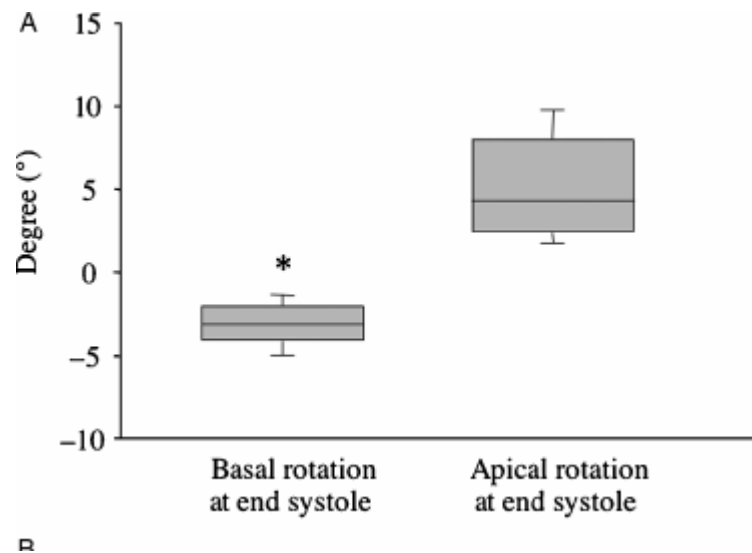


Abbildung 12: Darstellung der basalen Rotation (links) und der apikalen Rotation (rechts) am Ende der Systole. Nach Chetboul et al. 2008.

Hunde dieser Untersuchungsreihe mit hypokinetischem Myokard zeigten signifikant niedrigere Werte der basalen und apikalen Rotation, sowie der globalen linksventrikulären Torsion, vergleichbar mit Ergebnissen von Menschen mit Myokardinfarkten oder Patienten mit einer Dilatativen Kardiomyopathie. Eine Limitation dieser Studie ist die Größe der untersuchten Population (CHETBOUL et al., 2008). Abbildung 13 zeigt die Messwerte dieser Studie.

	Mean \pm SD (Minimum–Maximum)	
	Early Rotation Motion	Late Rotation Motion
Apical rotation		
Heart rate during apical examination (bpm)	107 \pm 27 (66–179)	
Peak apical rotation (°)	–1.6 \pm 0.8 ^a (–3.4–0.4)	5.4 \pm 3.2 ^a (1.0–12.9)
Time to peak apical rotation (ms)	70 \pm 22 ^a (34–126)	189 \pm 36 ^a (99–280)
Basal rotation		
Heart rate during basal examination (bpm)	107 \pm 29 (68–189)	
Peak basal rotation (°)	3.9 \pm 2.8 (0.2–10.7)	–3.1 \pm 1.3 (–5.5–1.0)
Time to peak basal rotation (ms)	113 \pm 45 (26–177)	261 \pm 43 (136–354)
Torsion at end systole (°)^b	8.4 \pm 3.8 (2.5–18)	

^a $P < .001$, versus the corresponding absolute basal value.

^bDefined as absolute value of (peak end-systolic basal rotation – peak end-systolic apical rotation).

Abbildung 13: Messwerte der apikalen und der basalen Rotation und Torsion. Die Berechnung der Torsion wurde aus den Beträgen der apikalen und der basalen Rotation berechnet (CHETBOUL et al., 2008).

Bei gesunden Dobermännern wurden unter anderem Referenzwerte für die kardiale Rotation in Grad auf Höhe der Papillarmuskelebene erstellt (Tabelle 3). Die 38 gesunden Dobermänner wurden im Rahmen einer Studie an gesunden Hunden zum Vergleich von Gewebedoppler-Messungen und Speckle-Tracking untersucht. Die Auswahl der gesunden Dobermänner erfolgte über eine genaue Anamnese, einer klinischen Untersuchung, einer echokardiographischen Untersuchung und über die zusätzliche Erstellung eine 24-Stunden-EKG (KELLER, 2007).

Tabelle 3: Referenzwerte für die kardiale Rotation auf Papillarmuskelebene in Grad bei gesunden Dobermännern. Ermittelt über der kombinierten Datenanalyse in EchoPac® (nach Keller, 2007). SD = Standardabweichung.

		SD
Rotation in °	-3,19	1,16

2.4. Strain

Strain ist ein Maß für die Deformation eines Objekts im Bezug auf seine Ausgangsform, das heißt Verkürzung oder Verlängerung (D'HOOGHE et al., 2000; ARTIS et al., 2008). Geschwindigkeiten im Myokard sind langsamer als die Blutflussgeschwindigkeiten. Aus den Geschwindigkeitsvektoren kann man die Strain berechnen. Demnach ergibt sich die Berechnung der Strain als eine Veränderung der Länge zur ursprünglichen Länge des Objekts (ARTIS et al., 2008). Siehe Formel 2.

Formel 2: Berechnung der Strain (S), unmittelbare Länge (l), initiale Länge (l₀), Differenz der Längen (Δl)

$$S = \frac{l - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0}$$

Die Stärke der Deformation wird normalerweise in Prozent angegeben. Positive Werte beschreiben eine Verdickung, negative Werte eine Verkürzung eines Myokardsegments hinsichtlich seiner ursprünglichen Länge. Während der Kontraktion kommt es sowohl zu einer Verkürzung, als auch zu einer Verdickung des Myokards. Demnach sind alle Parameter, die radiale, circumferentielle und longitudinale Strain, zur Berteilung der Herzfunktion von Bedeutung (DANDEL et al., 2009). Dreidimensionale Objekte können sich entlang der drei Achsen im Koordinatensystem verformen. Die myokardiale Strain zur Beschreibung der Deformation des Herzmuskels wird ebenfalls in drei Hauptkomponenten beschrieben. Die beschriebenen Richtungen beziehen sich auf das Koordinatensystem, welches für das Herz angewendet wird. Hierbei handelt es sich um die longitudinale, die transmurale oder radiale und die circumferentielle Verformungsrichtung. Vergleiche hierzu Abbildung 14.

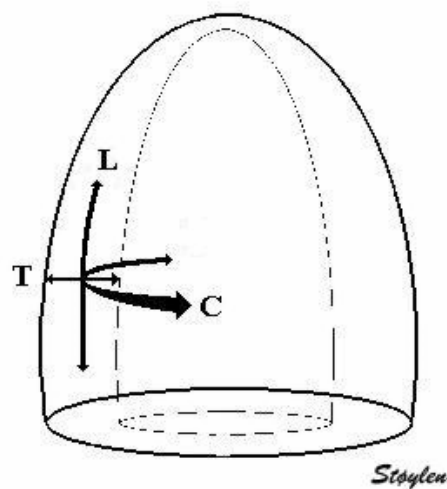


Abbildung 14: Darstellung der verschiedenen Verformungsrichtungen (L, longitudinal; T, transmural; C, circumferentiell) des Herzens nach (STØYLEN, 2011b).

Während der Systole zeigen sich eine longitudinale Verkürzung, eine transmurale Verdickung und eine circumferentielle Verkürzung (STØYLEN, 2011b). Sowohl die longitudinale systolische Strain, als auch die transmurale systolische Strain können gut durch die Langarian Strain beschrieben werden. Hierbei wird die Längenänderung relativ zur ursprünglichen Länge ausgedrückt. Die circumferentielle Verkürzung ist abhängig vom Ort der Messung, so lange man die Wand als Ganzes betrachtet. Die endokardiale circumferentielle Verkürzung ist größer als die der Mittelwand, welche wiederum größer ist als die epikardiale circumferentielle Verkürzung. Die circumferentielle Verkürzung ist eine Funktion der Wandstärke und –verdickung (D'HOOGHE et al., 2000; STØYLEN, 2011b).

2.4.1. Studien aus Human- und Veterinärmedizin

Die Messung der Strain mittels Echokardiographie wurde vergleichbar mit der kardialen Rotation mit Methoden wie zum Beispiel der Anwendung von Mikrokristallen und Magnetresonanztomographie validiert (URHEIM et al., 2000; DANDEL et al., 2009). Die zweidimensionale Strain (2D-Strain) wurde zu einer praktikablen Alternative für die Evaluierung des Myokards und bietet ebenfalls zusätzliche Informationen für die regionale und globale Ventrikelfunktion über die konventionellen Parameter hinaus (SCHWARZWALD et al., 2009; LEITMAN et al., 2010). Transthorakale Ultraschalluntersuchungen sind schon

seit einiger Zeit Standard zur Diagnose und zum Management caniner und feline Herzerkrankungen. Mit dem Fortschritt und der Entwicklung neuer Technologien kommen auch in der Tiermedizin die neueren Untersuchungsmethoden wie Gewebedoppleruntersuchungen oder 2D-Speckle Tracking zur Bestimmung neuer Parameter zum Einsatz (CHETBOUL, 2010).

2.4.1.1. Anwendung der Strain-Messung in der Humanmedizin

Bei 137 Patienten mit Verdacht auf kongestives Herzversagen verschiedener Ursachen zeigte sich, dass die linksventrikuläre longitudinale Strain stark mit den BNP-Werten (brain-type natriuretische Peptide) zusammenhängt. Dies konnte sowohl bei Patienten mit systolischem als auch mit diastolischem Herzversagen nachgewiesen werden (YONEYAMA et al., 2008; DANDEL et al., 2009). Des Weiteren ist die Strain Messung ein sensitiver Indikator für subklinische Krankheiten wie zum Beispiel eine Ischämie des Myokards, arteriellen Hochdruck, isolierte Mitralklappenregurgitation und nicht-ischämische Kardiomyopathien (DANDEL et al., 2009). Ebenfalls findet die Strain Anwendung in der Einschätzung von Schädigungen des Myokards nach einem Infarkt und in der Vorhersage über die Folgen bei Patienten im Herzversagen (SUTHERLAND et al., 2004; YU et al., 2007; DANDEL et al., 2009).

Neue Untersuchungen befassten sich mit der circumferentiellen und longitudinalen Strain in drei Myokardebenen. Dabei handelt es sich um die endokardiale, die mittlere und die epikardiale Ebene. Die Messungen erfolgten bei Patienten mit regionaler myokardialer linksventrikulärer Dysfunktion und gesunden Personen (ADAMU et al., 2009; LEITMAN et al., 2010). Bei den gesunden Probanden war in allen myokardialen Ebenen die apikale circumferentielle Strain am höchsten und die basale circumferentielle Strain am niedrigsten. Die höchste circumferentielle Strain wurde im Endokard gemessen, die niedrigste im Epikard (ADAMU et al., 2009; LEITMAN et al., 2010). Bei linksventrikulärer Dysfunktion war die circumferentielle Strain in den Segmenten, die sich abnormal kontrahierten niedriger, als in den entsprechenden intakten Segmenten. Dies war bei allen myokardialen Ebenen der Fall. Des Weiteren war auf allen myokardialen Ebenen, sowohl für die Apex, als auch für die Herzbasis die circumferentielle Strain signifikant niedriger, als bei den entsprechenden Segmenten der gesunden Probanden (LEITMAN et al., 2010).

2.4.1.1.1. Dilatative Kardiomyopathie

Bei der Dilatativen Kardiomyopathie handelt es sich um eine heterogene Gruppe an Erkrankungen. Dadurch sind einheitliche Kriterien zur Diagnostik sehr schwer zu erheben. Vor allem eine Abgrenzung zum unteren Referenzbereich ist schwierig. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Gewebegeschwindigkeit in longitudinaler und in radialer Richtung bei Patienten mit einer manifesten Dilatativen Kardiomyopathie signifikant erniedrigt war (MISHIRO et al., 1999; FLACHSKAMPF et al., 2007). Des Weiteren ergab sich eine gute Korrelation der Geschwindigkeiten mit Druckanstiegsgeschwindigkeiten im linken Ventrikel (MISHIRO et al., 1999; FLACHSKAMPF et al., 2007). In weiteren Untersuchungen an 56 Jungen mit einem mittleren Alter von neun Jahren konnte die frühzeitige Erkennung für genetisch ausgelöste Kardiomyopathien gezeigt werden (GIATRAKOS et al., 2006; FLACHSKAMPF et al., 2007). Die Patienten waren phänotypisch gesund, aber genotypisch erkrankt, was durch die Erhebung der Familiengeschichte, einer Genotypisierung oder einer Muskelbiopsie nachgewiesen wurde. Die echokardiographischen Untersuchungsbefunde entsprachen bei den oben genannten Kindern dem Bild einer Dilatativen Kardiomyopathie (DUTKA et al., 2000; FLACHSKAMPF et al., 2007).

2.4.2. Anwendung der Strain-Messung in der Veterinärmedizin

Normale Werte für die regionale systolische Strain mittels des Gewebedopplers wurden beim Hund bereits für die longitudinale und die radiale Bewegung der freien Wand des linken Ventrikels (LVFW), der longitudinalen Bewegung des intervenrikulären Septums (IVS) und der rechten Myokardwand ermittelt (CHETBOUL et al., 2006; KILLICH, 2006; KELLER, 2007). Zur Beurteilung der circumferentiellen Strain mittels Speckle Tracking sind auf Grund der noch limitierten Erfahrungen weitere Untersuchungen an großen Populationen erkrankter Tiere notwendig (CHETBOUL, 2010).

Im Rahmen einer Untersuchung an gesunden Hunden wurden bereits Referenzwerte mittels der kombinierten Datenanalyse für die circumferentielle Strain bei Dobermännern ermittelt (KELLER, 2007). Die Studie umfasste Untersuchungen von 38 gesunden Dobermännern. Die Dobermänner wurden anamnestisch, klinisch, durch eine echokardiographische Untersuchung und mittels eines 24-Stunden-EKGs als gesund eingestuft. Die erhobenen Werte

bezogen sich auf Messungen der Papillarmuskelebene (KELLER, 2007).
Vergleiche hierzu Tabelle 4.

Tabelle 4: Referenzwerte für die circumferentielle Strain in % auf Höhe der Papillarmuskelebene bei gesunden Dobermännern. Ermittelt über der kombinierten Datenanalyse in EchoPac® (nach Keller, 2007). SD = Standardabweichung.

		SD
circumferentielle Strain in %	-11,3	4,14

Bei Pferden konnte gezeigt werden, dass 2D-Strain Untersuchungen radialer und circumferentieller Bewegung anwendbar ist. Die meisten 2D-Strain Parameter hatten eine sehr geringe bis moderate Intraobserver-Variabilität, was dafür spricht, dass die Bildqualität und die Messungsrichtlinien ausreichend waren. Interobserver-Variabilitäten waren deutlich höher. Diese Erkenntnis betont die Wichtigkeit eines extensiven Trainings des Untersuchenden und eine strikte Anwendung der Messungsrichtlinien (SCHWARZWALD et al., 2009).

2.5. Limitationen

Die Hauptlimitation des Speckle-Trackings generell ist eine geringe Bildrate (INGUL et al., 2005; KELLER, 2007; STØYLEN, 2011a). Die Folge einer zu niedrigen Bildrate verursacht Veränderungen und Abweichungen von Bild zu Bild. Diese Abweichung zwischen den Bildern führt zu einem schlechten Tracking und einer möglichen Unterschätzung der gemessenen Parameter. Schlechtes Tracking kann ebenfalls ein Resultat einer zu hohen Bildrate sein, da hierbei die laterale Auflösung reduziert ist. Die Bildrate stellt bei der Rotationsmessung ein größeres Problem bei diastolischen und systolischen Peak-Werten dar als bei den systolischen Strain-Messungen. Ein weiteres Problem könnte das Tracking bei hohen Herzfrequenzen darstellen. Das Tracking kann auf Grund der größeren Unterschiede von Bild zu Bild schlechter sein. (INGUL et al., 2005; KELLER, 2007; STØYLEN, 2011a).

Generell sind sowohl die Akquirierung als auch die Qualität der aufgenommenen Bilder von großer Bedeutung für eine gute Auswertbarkeit der Ultraschalluntersuchungen (SCHWARZWALD et al., 2009; DALEN et al., 2010). Eine wichtige Fehlerquelle bei der Messung der kardialen Rotation und Torsion ist die richtige Position des Schallkopfes, vor allem bei der Erstellung der

Aufnahme der apikalen Kurzachse. Bei einem schrägen Anschallwinkel kann das Myokard des linken Ventrikels auf apikaler Ebene über- oder unterschätzt werden, da es an einer weiter basal gelegenen Stelle geschnitten wird (VAN DALEN et al., 2008). Abbildung 15 zeigt die verschiedenen Positionen des Ultraschallkopfs in einer humanmedizinischen Studie.

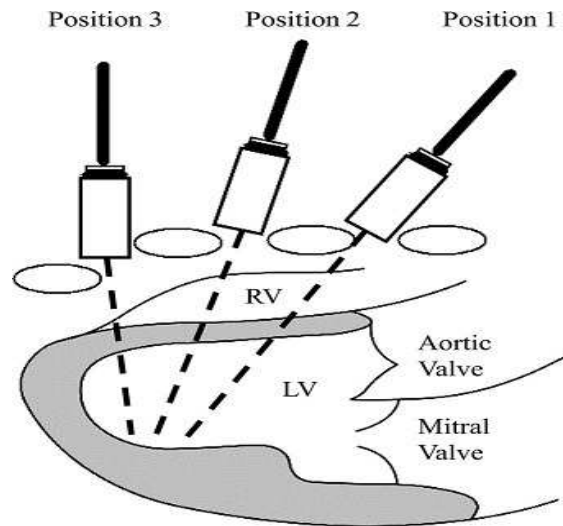


Abbildung 15: Position des Ultraschallkopfes: Position 1 (Standardposition in der Humanmedizin) Positionen 2 und 3 (je ein oder zwei Interkostalräume weiter apikal), LV, linker Ventrikel, RV, rechter Ventrikel) nach Van Dalen et al. 2008

In dieser Studie wurden höhere Messungen für die linksventrikuläre apikale Rotation von einer weiter apikal gelegenen Position erzielt, als von weiter basal gelegenen Positionen (VAN DALEN et al., 2008). Weitere humanmedizinische Studien haben mittels MRT gezeigt, dass die kardiale Rotation auf einer mittleren ventrikulären Ebene geringer ist und in Richtung Apex zunimmt. Dies konnte sowohl bei gesunden als auch bei kranken Probanden festgestellt werden. (HENSON et al., 2000; LORENZ et al., 2000; SANDSTEDTE et al., 2002). Die Messung der apikalen Rotation ist streng abhängig von der Position des Ultraschallkopfes. Auf Grund falscher Positionen oder Schwierigkeiten bei der richtigen Positionierung des Schallkopfes, besteht die Möglichkeit, dass in vorangegangenen Studien die Rotation und somit auch die Torsion falsch eingeschätzt wurden (VAN DALEN et al., 2008). Da die Torsion eine nicht lineare Funktion der Ventrikellänge darstellt, ist der gemessene Wert streng abhängig von der aufgenommenen apikalen Ebene im Vergleich zur Herzbasis oder einem anderen Orientierungspunkt (HELLE-VALLE et al., 2005). Die hohen Werte für die apikale Rotation einer anderen Studie, lassen sich möglicherweise

auf die Aufnahmetechnik zurückführen, bei der die apikale Ebene sehr weit distal im linken Ventrikel gewählt wurde (GIBBONS KROEKER et al., 1993; HELLEVALLE et al., 2005).

Bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion ist die Möglichkeit des „Trackings“ der Myokardsegmente deutlich reduziert (LEITMAN et al., 2004; ARTIS et al., 2008). Obwohl es bei 2D-Strain keine Winkelabhängigkeit gibt, zeigen sich Hinweise, dass eine senkrechte Bewegung zum Ultraschallstrahl eher zu Fehlern führt (LANGELAND et al., 2006; ARTIS et al., 2008). Messungen in der Kurzachse weisen eine schlechtere Korrelation zur Ultrasonomikrometrie auf. Dies ist durch die dünne Wandstärke des linken Ventrikels zu erklären, wodurch die räumliche Filterung problematisch wird, kombiniert mit einem größeren Anteil an senkrechter Bewegung zum Schallstrahl (LANGELAND et al., 2003; ARTIS et al., 2008).

Eine Limitation jeder zweidimensionalen Technik stellt die Bewegung von Bild zu Bild dar. Da sich während der Systole die Herzbasis auf die Herzspitze zu bewegt, ist das Speckle-Muster des einen Bildes anders als das des nächsten. Die räumliche Auflösung ist eine Limitation jedes bildgebenden Verfahrens, welche sich mit der Zeit der Entwicklung verbessern wird (ARTIS et al., 2008).

Des Weiteren ist die Speckle-Tracking-Methode sehr rauschanfällig. Für ein gutes Tracking und um eine adäquate Messung durchführen zu können, sind eine gute Bildqualität und deutliche Pixel notwendig (LEITMAN et al., 2004; INGUL et al., 2005; RAPPAPORT et al., 2006; KELLER, 2007).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Patienten

Die untersuchten Patienten waren gesunde und erkrankte Dobermänner in den verschiedenen Stadien der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns. Alle Patienten wurden im Rahmen der Studie zur Dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann in der Abteilung für Tierkardiologie der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt und untersucht.

Die in die Auswertungen aufgenommen Patienten der Studie umfassen insgesamt 180 Tiere bei denen aus der untersuchten Dobermannpopulation optimale Analysevoraussetzungen gegeben waren. Darunter waren 82 (45,6 %) männliche und 98 (54,4 %) weibliche Hunde. Einige Dobermänner wurden mehrfach kardiologisch untersucht, was auf durchgeführte Folgeuntersuchungen zurück zu führen ist. Daraus ergeben sich 247 Untersuchungen, die in die Berechnungen eingeschlossen wurden. Die Dobermannpopulation wurde in eine gesunde Kontrollgruppe und verschiedene Gruppen erkrankter Dobermänner aufgeteilt. Für einen detaillierten Einblick in die Anzahl der Berücksichtigungen von Einzeltieren (gekennzeichnet durch die interne Id-Nr.) in den verschiedenen Krankheitsstadien wurde die Tabelle 25 im Anhang eingefügt.

2. Einschlusskriterien

Dobermänner, die in die Studie aufgenommen wurden, mussten die im Folgenden beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen. Bei keinem, der in die Auswertung einbezogenen Tiere, durften Hinweise auf das Vorliegen extrakardialer Krankheiten oder anderer kardialer Krankheiten, außer einer Dilatativen Kardiomyopathie, vorliegen. Die Dobermänner mussten phänotypisch reinrassig sein.

3. Einteilung in die verschiedenen Gruppen

Die Einteilung in die verschiedenen Gruppen erfolgte mittels konventioneller und einem neuen Echokardiographieparameter und dem momentanen Goldstandard, dem 24-Stunden-EKG. Zu den verwendeten echokardiographischen Parametern

zählten die linksventrikulären Durchmesser des M-Modes in der Längsachse, das Verhältnis des Durchmessers des linken Vorhofs und dem Durchmesser der Aorta in der Kurzachse (LA/Ao) und die Scheibchensummationsmethode nach Simpson. Des Weiteren wurden Aspekte der Anamnese und der klinischen Untersuchung herangezogen. Die Tabelle 24 im Anhang zeigt die genauen Messwerte für die folgende Einteilung der untersuchten Dobermänner in die verschiedenen Krankheitsstadien.

3.1. Kontrollgruppe (herzgesund)

Bei den Hunden dieser Gruppe musste sowohl die Anamnese als auch die klinische und eingehende Untersuchung unauffällig sein. Medikamente, die das Herz-Kreislaufsystem beeinflussen, waren nicht erlaubt. Das EKG sollte einen regelmäßigen Sinusrhythmus oder eine physiologische respiratorische Sinusarrhythmie aufweisen. Im 24-Stunden-EKG (Holter) durften bei der herzgesunden Kontrollgruppe nicht mehr als 50 ventrikuläre Extrasystolen in dem untersuchten Zeitraum von 24 Stunden auftreten. Die gemessenen konventionellen als auch neueren Parameter sollten im physiologischen Bereich liegen. So sollte der im M-Mode der Längsachse gemessene enddiastolische Durchmesser (EDD) bei Rüden nicht über 48 mm, bei Hündinnen nicht über 46 mm und der endsystolische Durchmesser (ESD) bei beiden Geschlechtern nicht über 36 mm liegen. Das Verhältnis von linkem Vorhof zur Aorta durfte 1,5 nicht überschreiten. Die Messwerte der Scheibchensummationsmethode nach Simpson sollten ein enddiastolisches Volumen normalisiert auf die Körperoberfläche (EDV/BSA) von 95 ml/ m² und ein endsystolisches Volumen normalisiert auf die Körperoberfläche (ESV/BSA) von 50 ml/ m² nicht überschreiten.

3.2. „last-normal“-Gruppe

Dobermänner dieser Gruppe wurden retrospektiv eingeteilt. Hunde wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung als gesund eingestuft und hatten weder Rhythmusstörungen noch echokardiographische Auffälligkeiten. Die darauf folgende Untersuchung innerhalb eines Zeitraums von 1,5 Jahren zeigte Auffälligkeiten in mindestens einer der beiden Untersuchungsmethoden (Holter und/ oder Echokardiographie). Somit kennzeichnet diese Gruppe die jeweils letzte als gesund eingestufte Untersuchung des jeweiligen Tieres.

3.3. Okkultes Stadium

Zu diesem Stadium zählten alle Dobermänner ohne klinische Symptome, die für den Besitzer völlig unauffällig erscheinen. Tiere dieser Gruppe konnten in der klinischen Untersuchung auskultatorisch Arrhythmien aufweisen. Das Kurzzeit-EKG konnte Arrhythmien, wie ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen, eine Abweichung der elektrischen Herzachse und Vorhofflimmern zeigen. Tiere im okkulten Stadium wurden wie folgt in weitere Untergruppen eingeteilt.

3.3.1. Gruppe mit ventrikulären Arrhythmien

Diese Hunde in der okkulten Phase der DoCM weisen im 24-Stunden-EKG mehr als 100 ventrikuläre Extrasystolen auf, hatten aber keine echokardiographischen Veränderungen im Sinne einer Dilatativen Kardiomyopathie.

3.3.2. Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen

Die Dobermänner in dieser Gruppe waren zum Zeitpunkt der Untersuchung ebenfalls im okkulten Stadium der Erkrankung. Sie hatten weniger als 50 ventrikuläre Extrasystolen in 24 Stunden, zeigten aber echokardiographische Veränderungen. Die endsystolischen und enddiastolischen Volumina, gemessen mit der SSSM, sollten $\geq 55 \text{ ml/m}^2$ und $\geq 95 \text{ ml/m}^2$ liegen. Die konventionellen M-Mode Parameter sollten in dieser Gruppe mit einem EDD bei Rüden von $\geq 48 \text{ mm}$, bei Hündinnen von $\geq 46 \text{ mm}$ und einem ESD von $\geq 36 \text{ mm}$ bei beiden Geschlechtern liegen. Die ermittelten Volumina mittels SSSM galten auf Grund der besseren Sensitivität zur frühzeitigen Diagnose als Hauptkriterium für die Einteilung (WESS et al., 2010a).

3.3.3. Arrhythmie-/ und Echokardiographiegruppe

Hunde in dieser Gruppe zeigten keine klinischen Symptome (okkultes Stadium). Diese Gruppe stellt eine Kombination der beiden bereits beschriebenen Gruppen. Die hier aufgeführten Tiere hatten sowohl mehr als 100 ventrikuläre Extrasystolen als auch abnormale echokardiographische Werte, wie bereits oben beschrieben.

3.4. Dekompensiertes Stadium

Hunde, die in diese Gruppe eingeteilt wurden, mussten anamnestisch die für eine Dekompensation typischen Symptome, wie zunehmende Leistungsinsuffizienz, Husten, Dyspnoe oder Synkopen zeigen. Die untersuchten Dobermänner konnten in diesem Stadium bei der klinischen Untersuchung Arrhythmien, Herzgeräusche,

eine verschärfte Atmung und Atemgeräusche aufweisen. Des Weiteren bestand in diesem Stadium die Möglichkeit, dass bei der röntgenologischen Untersuchung des Thorax ein Lungenödem nachgewiesen wurde. Tiere in diesem Stadium zeigten in manchen Fällen im Kurzzeit-EKG und im 24-Stunden-EKG – vergleichbar mit dem okkulten Stadium – Rhythmusstörungen (ventrikuläre Extrasystolen, Vorhofflimmern). Die echokardiographische Untersuchung ergab bei Dobermännern in diesem Stadium linksventrikuläre Messwerte im Sinne einer Dilatativen Kardiomyopathie und damit einhergehender Kontraktionsschwäche. Sekundär traten bei manchen Hunden Klappeninsuffizienzen auf. Bei Tieren in diesem Stadium sollte ein verändertes Verhältnis des linken Vorhofs zur Aorta von $> 1,5$ vorliegen, sofern keine Therapie mit Diuretika vorangegangen war.

4. Medikamente

Dobermänner, die an der Kardiomyopathie erkrankt waren wurden nach der echokardiographischen und elektrokardiographischen Untersuchung je nach Ausprägung der Symptome und Veränderungen therapiert. Anhand eines Studienprotokolls kamen folgende Medikamente zur Behandlung einer systolischen Dysfunktion, auftretender Arrhythmien (wie zum Beispiel ventrikuläre Extrasystolen oder Vorhofflimmern) oder eines kardialen Lungenödems zum Einsatz.

1. ACE-Hemmer
2. Pimobendan (Phosphodiesterase-III-Hemmer)
3. Sotalol (Klasse III Antiarrhythmikum nach Vaughan/Williams)
4. Mexiletin (Klasse I Antiarrhythmikum nach Vaughan/Williams)
5. Amiodaron (Klasse III Antiarrhythmikum nach Vaughan/Williams)
6. Furosemid (Schleifendiuretikum)
7. Spironolacton (Aldosteronantagonist)
8. Hydrochlorthiazid (Aldosteronantagonist)

5. Ausschlusskriterien

Dobermänner mit systemischen Erkrankungen oder mit Hinweisen auf eine

begleitende kongenitale oder erworbene Herzerkrankung (basierend auf den durchgeführten echokardiographischen Untersuchungen) wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen. Tiere mit echokardiographischen Werten zwischen den normalen und abnormalen Werten und Tiere mit 50 bis 100 ventrikuläre Extrasystolen/24 Stunden wurden zwar als verdächtig eingestuft, aber ebenfalls nicht in die Berechnungen mit einbezogen. Des Weiteren kam es zu Ausschluss von Patienten, bei denen die Bildqualität für ein optimales Tracking nicht ausreichend war. Dies war der Fall bei hechelnden Patienten, durch Überlagerung des Myokards mit Lungengewebe oder bei unvollständiger Aufnahme des Myokards, wie es häufig bei dilatierten Herzen der Fall ist. Außerdem wurden Zyklen mit Rhythmusstörungen nicht berücksichtigt auf Grund der unklaren Auswirkung auf die resultierenden Messungen.

6. Untersuchungen

Bei jedem Dobermann wurde zur richtigen Einteilung in die Gruppen und zum Ausschluss anderer Erkrankungen eine genaue Anamnese erhoben. Des Weiteren wurden bei jedem Patient eine klinische und eine eingehende kardiovaskuläre Untersuchung durchgeführt. Jedes Tier wurde mittels eines Kurzzeit-, eines 24-Stunden-EKGs (Holter) und einer Echokardiographie untersucht.

6.1. Anamnese

Die Erhebung der Anamnese begann bei jedem Dobermann mit einer phänotypischen Beurteilung nach anerkannten Rassestandards. Des Weiteren erfolgte eine Bestimmung des Alters, des Gewichts und des Geschlechts jedes Hundes. Besonderer Wert wurde auf das Aufdecken von möglichen Symptomen, wie Synkopen, Dyspnoe, Husten, eine mögliche Leistungsinsuffizienz, bereits vorhandene andere Erkrankungen und eine eventuelle Vorbehandlung gelegt.

6.2. Klinische Untersuchung

Im Anschluss an die Erhebung der Anamnese wurden bei allen Dobermännern eine klinische und eine eingehende kardiologische Untersuchung durchgeführt. Insbesondere zählte hierzu eine Beurteilung der Schleimhäute, der kapillären Füllungszeit und eine Auskultation des Herzens mit zeitgleicher Palpation des Pulses. Besonderer Wert wurde auf die Lokalisation möglicher vorhandener Herzgeräusche gelegt.

6.3. Elektrokardiographie

Zum Ausschluss möglicher Herzrhythmusstörungen, beziehungsweise zu deren Beurteilung, wurden bei jedem Dobermann ein Kurzzeit-EKG und ein 24-Stunden-EKG angefertigt.

6.3.1. Kurzzeit-Elektrokardiographie

Für die Aufzeichnung des Kurzzeit-EKGs wurde das Gerät Cardiovit® (Firma Schiller, Ottobrunn, Deutschland) verwendet. In rechter Seitenlage wurden bei jedem Tier die Standardableitungen nach Goldberger und Eindhoven sowie eine Brustwandableitung an der Stelle, an der der Herzspitzenstoß palpierbar ist, bestimmt. Im Anschluss erfolgte ein weiterer Ausdruck der Ableitung II nach Eindhoven von sechs Minuten, um auftretende Arrhythmien besser beurteilen zu können.

6.3.2. 24-Stunden-Elektrokardiographie (Holter)

Um mögliche Arrhythmien genau zu beurteilen und um die Einteilung in die Gruppen der verschiedenen Krankheitsstadien vorzunehmen, wurde bei jedem Dobermann ein Holter über den Zeitraum von 24 Stunden angelegt. Die Aufzeichnung des EKGs wurde mit Geräten Custo Flash® 200 und 220 (Firma Arcon Systems, Starnberg, Deutschland) und AMEDTEC-IMESC-HOLTER V.7.41 (Firma AMEDTEC Aue GmbH, Aue, Deutschland) angefertigt. An der Brustwand, direkt kaudal des Schulterblattes, wurden linksseitig zwei und rechtsseitig drei Elektroden vertikal, nach Ausscheren der entsprechenden Stellen angebracht. Um ein Lösen oder ein Rutschen der Elektroden und des Aufzeichnungsgeräts zu vermeiden, wurde alles mit Verbandmaterial befestigt. Die Aufzeichnung des Holter-EKGs erfolgte zu Hause bei den Besitzern, in der für den jeweiligen Hund gewohnten Umgebung und mit den gewohnten Aktivitäten. Je nach verwendetem Aufzeichnungsgerät wurde die Offline-Datenanalyse der digital gespeicherten EKGs mit dem Softwareprogramm Custo Tera® (Firma Arcon Systems, Starnberg, Deutschland) oder dem Softwareprogramm AMEDTEC ECGpro V.3.20 (Firma AMEDTEC Aue GmbH, Aue, Deutschland) durchgeführt. Das vom jeweiligen Programm errechnete Ergebnis einer Untersuchung wurde überprüft und nachbearbeitet, um Auswertungsfehler oder Fehleinschätzungen zu vermeiden.

6.4. Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden von einem Diplomate für Kardiologie des American und European College for Veterinary Medicine, vier Residents der Kardiologie und in eigener Forschungsleistung im Zeitraum von Mai 2007 – April 2011 durchgeführt. Die untersuchten Dobermänner waren in unsediertem Zustand und wurden auf einem speziell für Ultraschalluntersuchungen vorgesehenen Untersuchungstisch in rechter und danach in linker Seitenlage gelagert. Zusätzlich wurde bei jedem Tier ein einkanaliges EKG abgeleitet und digital aufgezeichnet, um während der Echokardiographie auftretende Rhythmusstörungen zu identifizieren und eine darauf folgende Offline-Datenanalyse der Herzzyklen zu ermöglichen. Im Idealfall wurden drei aufeinander folgende Zyklen aufgenommen. Bei jeder Ultraschalluntersuchung kam das Gerät Vivid® 7 (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) zum Einsatz. Für alle Aufnahmen im Laufe einer Untersuchung wurde ein 2,0/3,5 MHz-Schallkopf, als Harmonic-Einstellungen 2,0/4,3 MHz eingesetzt. Es wurden bei allen Hunden zweidimensionale Standard-, M-Mode-, Blutfluss- und Gewebedoppleraufnahmen mit jeweils 3 Herzzyklen erstellt.

6.4.1. Zweidimensionale und M-Mode Echokardiographie

Die zweidimensionalen Aufnahmen wurden standardisiert mit identischen Geräteeinstellungen erstellt. Zu Beginn wurde die Längsachse von rechts parasternal dargestellt. Optimal war eine Aufnahme ohne eine Darstellung der Papillarmuskeln im linken Ventrikel. In der parasternalen Längsachse konnten die atrialen und ventrikulären Dimensionen, das Myokard und die Kontraktilität sowie die Morphologie und Funktion der Atrioventrikularklappen subjektiv beurteilt werden. Zur späteren Messung der linksventrikulären Dimensionen (EDD und ESD) wurde eine M-Mode-Aufnahme angefertigt. Die Positionierung des M-Modus lag auf einer Ebene direkt unterhalb der Mitralklappe. Daraufhin erfolgte die Darstellung des linksventrikulären Ausflusstrakts inklusive der subjektiven Beurteilung der funktionellen und morphologischen Aspekte der Aortenklappe. Nach weiterer Positionsänderung des Schallkopfes in eine um 90° gedrehte Lage zur parasternalen Längsachse wurde die rechtsparasternale Kurzachse dargestellt. Nun wurden durch Kippen des Schallkopfes jeweils drei Zyklen in drei Ebenen der Kurzachse aufgenommen. Die erste Ebene lag auf

Höhe der Papillarmuskeln, die zweite Ebene im Bereich der Mitralklappe sowie eine möglichst weit apikal aufgenommene Ebene. Hierbei sollte die Darstellung der Kurzachse möglichst rund, vor allem bei der apikalen Ebene, dargestellt werden. Durch Verkleinerung des Bildausschnitts konnte eine höhere Bildrate und somit eine bessere Offline-Datenanalyse erreicht werden. Eine M-Mode-Aufnahme wurde in der rechtsparasternalen Kurzachse auf Höhe der Papillarmuskeln direkt unterhalb der Mitralklappe erstellt. Der Durchmesser des linken Atriums und der Aorta wurden anhand einer basalen Aufnahme der Kurzachse gemessen. Aus diesen Messwerten konnte das Verhältnis des linken Atriums zur Aorta berechnet werden. Nach Umlagerung des Tiers in die linke Seitenlage wurden Aufnahmen des Vier- und Fünfkammerblicks gespeichert. Anhand dieser Aufnahmen konnte erneut eine subjektive Beurteilung der Dimensionen und der Kontraktionsfähigkeit des Herzens erfolgen.

6.4.2. Linksventrikuläre Volumina

Zur Messung der linksventrikulären Volumina wurde die SSSM in der rechtsparasternalen Längsachse und im linksapikalen Vierkammerblick angewendet. Bei der Aufnahme der rechtsparasternalen Längsachse wurde darauf geachtet, dass der Ventrikel möglichst vollständig und ohne sichtbaren Papillarmuskel dargestellt wurde. Zur Aufnahme des linksapikalen Vierkammerblicks wurde besonderer Wert auf den richtigen Anschallwinkel und die ebenfalls vollständige Darstellung des linken Ventrikels möglichst parallel entlang des Ultraschallstrahls gelegt. Die Messungen der SSSM erfolgten jeweils endsystolisch und enddiastolisch. Das Endokard des linken Ventrikels wird mit der Messlinie umfahren und markiert. Die Messung beginnt am septalen Mitralklappenannulus und endet am Mitralklappenannulus der freien Wand. Nach dem Festsetzen der Markierungslinie wird automatisch eine Verbindungslinie zwischen den Ansatzpunkten der Mitralklappe gebildet. Zum Beenden der Messung wird nun eine senkrechte Linie von dieser Verbindungslinie zur apikalen Endokardgrenze gelegt. Die Volumina berechnen sich aus Scheibchen, die senkrecht zu dieser im linken Ventrikel gebildeten Längsachse stehen.

6.4.3. Blutflussdoppler-Echokardiographie

Die Atrioventrikularklappen und die Semilunarklappen wurden mit Hilfe des Blutflussdopplers auf Insuffizienzen und Stenosen untersucht. Des Weiteren

wurden das atriale und das interventrikuläre Septum auf das mögliche Vorliegen von Septumsdefekten hin untersucht. Ebenfalls wurde das Vorhandensein eines persistierenden Duktus arteriosus Botalli ausgeschlossen. Die Einflussprofile über den Atrioventrikularklappen und Geschwindigkeiten vorhandener Insuffizienzen wurden mittels des gepulsten und des kontinuierlichen Spektraldopplers untersucht. Ebenfalls wurde die Geschwindigkeit des Blutflusses in der Aorta und der Pulmonalarterie gemessen, um Stenosen und Insuffizienzen zu beurteilen und auszuschließen.

7. Offline-Datenanalyse

Nach Abschluss der Untersuchungen wurden die zu untersuchenden Parameter anhand der digital gespeicherten Bilder offline analysiert und die entsprechenden Messungen durchgeführt. Die Offline Datenanalyse wurde mit Hilfe des Programms EchoPac® 2D Strain (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) durchgeführt. Die Messungen der Rotation und der circumferentiellen Strain basierten auf dem Prinzip des Speckle-Tracking.

7.1. Rotation, Torsion und circumferentielle Strain

Für die Messung wurden Aufnahmen der rechtsparasternalen Kurzachse herangezogen. Hierbei wurde jeweils ein Zyklus auf Höhe der Herzbasis (Mitralklappenebene), der Papillarmuskelebene und einer möglichst apikalen Ebene ausgewählt. Die Torsion ergibt sich aus der entgegengesetzten Drehrichtung des Apex im Vergleich zur Herzbasis und berechnet sich aus der maximalen Rotation des Apex in Grad minus der maximalen Rotation der Basis und wird wie die Rotation in Grad angegeben. Siehe Formel 3.

Formel 3: Berechnung der Torsion (LVtor), als Differenz der apikalen und der basalen Rotation in Grad.

$$\text{LVtor} = (\text{Peak Rotation Apex}) - (\text{Peak Rotation Basis})$$

7.1.1. Zyklusauswahl und Bestimmung der Herzfrequenz

Zu Beginn jeder Messung wurde eine Aufnahme jeder Ebene mit guter Qualität

ausgewählt. Vor der Selektion eines Herzzyklus und dem Bestimmen der Herzfrequenz wurde die korrekte Markierung der Q-Zacke des EKGs überprüft und wenn nötig manuell angepasst. Bei der Auswahl des Herzzyklus wurde darauf geachtet, dass der zur Analyse herangezogene Herzzyklus vollständig war und eine gute Qualität im Bezug auf das EKG und das Ultraschallsignal aufwies. Danach wurde die Messung des Intervalls zur Bestimmung der Herzfrequenz des entsprechenden Zyklus herangezogen.

7.1.2. Setzen der Zeitmarker

Das Setzen der Zeitmarker erfolgte bei allen Untersuchungen für jede einzelne Myokardebene. In der Q-Analyse wurde im ausgewählten Zyklus eine vordefinierte Messzelle in das Myokardsegment der linken freien Wand gesetzt. Die daraus resultierende Tissue-Velocity-Kurve wurde zum Setzen der Zeitmarker verwendet. Am Schnitt des aufsteigenden Schenkels der S-Welle mit der Nulllinie und nach dem QRS-Komplex im EKG, erfolgte die Markierung der Aortenklappenöffnung (JAVORNIK, 2007). Der Nulldurchgang des absteigenden Schenkels der S-Welle zeigte den Aortenklappenschluss (AVC) an. Das Schneiden der Nulllinie des absteigenden Schenkels der E-Welle kennzeichnete die Mitralklappenöffnung (MVO). Der Mitralklappenschluss (MVC) wurde beim Nulldurchgang des aufsteigenden Schenkels der A-Welle gesetzt.

7.1.3. Automatisches Tracking und Kurvenanalyse

Für jede Ebene des Herzens wurde die Messung wie folgt vorgenommen. Zur Auswertung wurde das Programm EchoPac® Q-Analyse 2D-Strain herangezogen. Nach Auswahl der Aufnahme und des zu untersuchenden Zyklus wurde die „Q-Analyse“ im Programm ausgewählt. Anschließend wurde „2D-Strain“ angewählt.

Die Graubilder der verschiedenen Ebenen wurden nun mit der Einstellung „SAX-MV“ für die Mitralklappenebene, „SAX-PM“ für die Papillarmuskelebene“ und „SAX-AP“ für die apikale Ebene analysiert. Um ein genaueres Tracking zu ermöglichen, wurde eine Einstellung mit „YOYO“-Effekt gewählt. Diese Einstellung bewirkt eine geringfügige Vor- und Zurückbewegung innerhalb des Zyklus während des Setzens der Region of interest (ROI). Die ROI wird entlang des Endokards mit Punkten kreisförmig im Uhrzeigersinn markiert. Im Anschluss kann die Größe des markierten Bereichs, dem Myokard angepasst werden. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die ROI das Myokard möglichst genau ausgefüllt hat.

Danach erfolgte das automatische Tracking durch das Programm. Die Software teilt das Myokard automatisch in sechs Segmente gleicher Größe ein. Die Segmente sind von der Software vor ausgewählt. Sie basieren auf Analysen beim Menschen und wurden nicht für die Messungen bei Tieren angepasst. Im Folgenden wurde das Tracking überprüft und gegebenenfalls die ROI neu gesetzt. Bei korrektem Verlauf des automatischen Trackings, wird der Vorgang bestätigt und die Kurven können abgerufen werden. Siehe Abbildung 16.

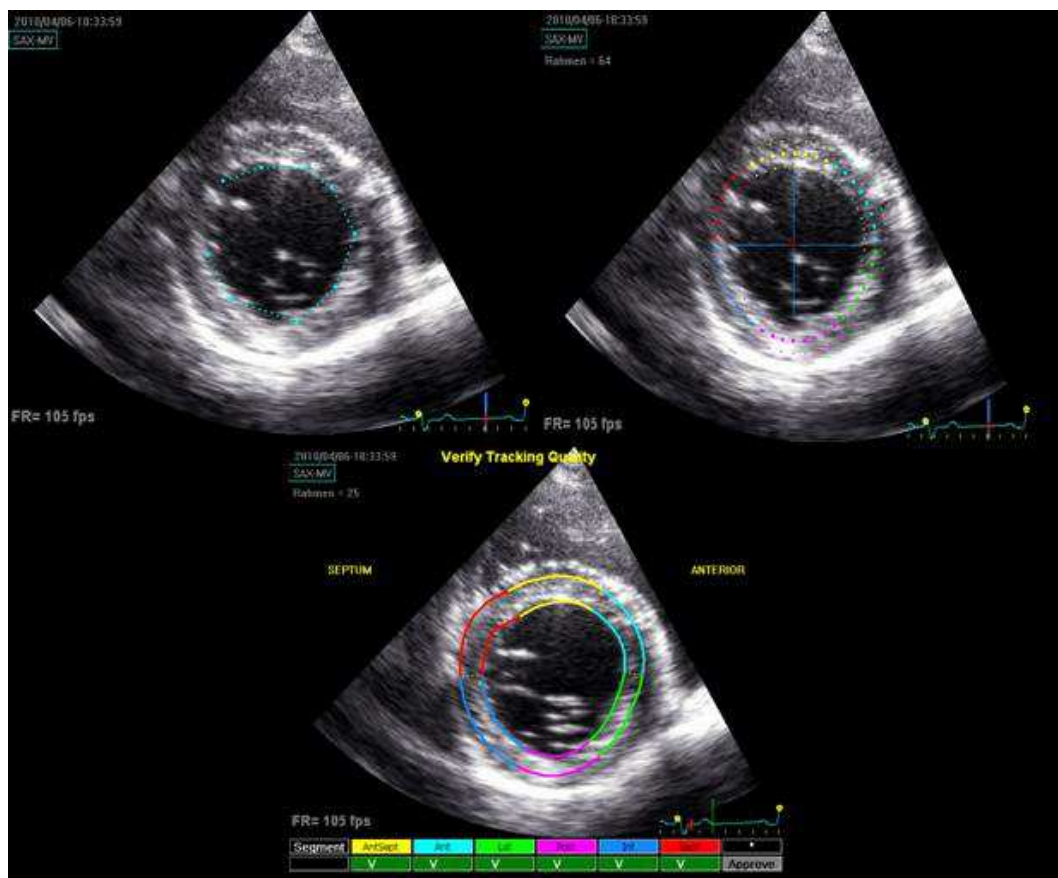


Abbildung 16: Darstellung des automatischen Trackings. Oben links: Setzen der ROI entlang des Endokards. Oben rechts: Abgeschlossenes Tracking, mit integriertem Achsenkreuz. Unten: Überprüfung des Trackings aller Segmente (in verschiedenen Farben dargestellt). Die grün unterlegten Felder zeigen ein optimales Trackingergebnis an. Mit „APPROVE“ werden die Segmente bestätigt.

Folgende Parameter wurden aus der Messung abgeleitet: Rotation in Grad und die circumferentielle Strain in Prozent. Zu jedem Parameter erhält man sechs Kurvenprofile der vorgewählten Segmente und eine globale Kurve, die dem Durchschnitt der einzelnen Kurven entspricht. In dieser Studie wurde jeweils der Peak der globalen Kurve zur Analyse herangezogen.

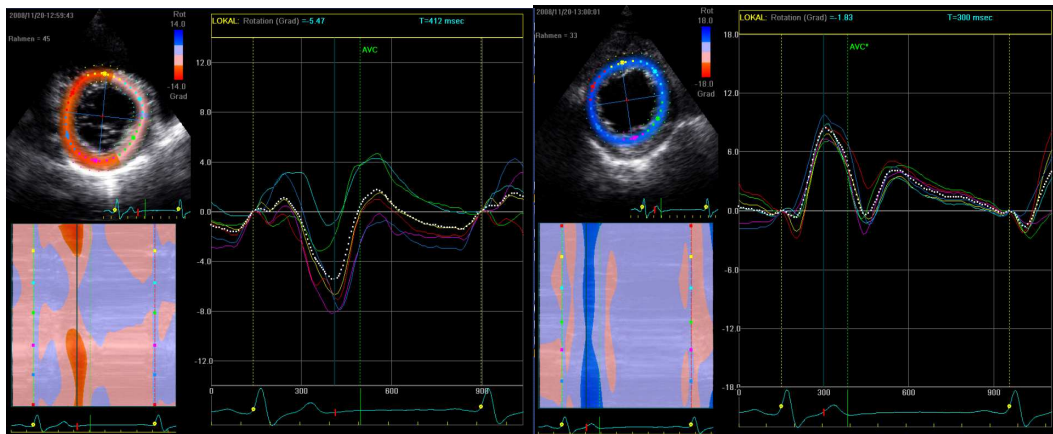


Abbildung 17: Darstellung der Rotationskurven eines Dobermanns nach optimalem Trackingergebnis. Einzelsegmentkurven sind in verschiedenen Farben dargestellt. Die Globalkurve erscheint weiß, gepunktet. Links: Rotationskurve der Mitralklappenebene mit negativem Peak der Rotation vor dem Aortenklappenschluss. Rechts: Rotationskurve der apikalen Ebene mit positivem Peak vor dem Aortenklappenschluss. AVC = Aortenklappenschluss.

8. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mittels SPSS 18.0®-Software (Statistical Package for the Social Science) für Windows statistisch ausgewertet. Vor der Beschreibung der statistischen Tests sind folgende Hinweise für die Interpretation der Testergebnisse von besonderer Bedeutung. Zum Vergleich der verschiedenen Krankheitsstadien pro untersuchtem Parameter und Myokardebene wurde als globaler Test der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgten paarweise Vergleiche zwischen den einzelnen Gruppen, mittels des Mann-Whitney U Tests¹. Bei der Betrachtung der Ergebnisse war die jeweilige Interpretationsebene der Signifikanzen zu beachten. Die Alpha-Kumulierung kann mit Hilfe der Bonferroni-Methode bei multiplen Paarvergleichen neutralisiert werden (ABDI, 2007). Bei den vorliegenden Daten und durch die Bildung der Krankheitsgruppen, kam es sowohl zu mehrfacher Berücksichtigung einzelner Tiere zwischen verschiedenen Krankheitsstadien (Bindungen), als auch innerhalb eines Krankheitsstadiums. Dadurch kam es zu Verletzungen der Unabhängigkeit und somit auch der Testannahmen des Mann-Whitney U Tests, was zu einer Einschränkung der Signifikanzen führte und bei der Interpretation zu berücksichtigen war. Tabelle 25 zeigt eine Aufstellung zur Berücksichtigung von

¹ Die angegebenen Signifikanzen zum Vergleich der verschiedenen Krankheitsstadien sind als exakte Signifikanzen des jeweiligen Testpaares (zum Beispiel als Vergleich zwischen der gesunden Kontrollgruppe und der „last normal“-Gruppe einer Myokardebene) zu verstehen.

Einzeltieren in der gesamten Datenerhebung und innerhalb der verschiedenen Krankheitsstadien und ist im Anhang zu finden. Der Wilcoxon-Test diente zur Signifikanzanalyse der circumferentiellen Strain zwischen den Myokardebenen. Hierfür wurden die Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen zusammengefasst.

8.1. Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung

Für jede Untersuchung wurden das Alter und das Gewicht am jeweiligen Tag der Untersuchung bestimmt. Zur Auswertung der Geschlechtsverteilung und für das Eintrittsalter in ein Krankheitsstadium wurde die jeweils erste Untersuchung eines Tieres innerhalb eines Krankheitsstadiums ausgewählt.

8.2. Bildrate und Herzfrequenz

Sowohl die Bildrate, als auch die Herzfrequenz wurden mittels deskriptiver Statistik und Signifikanztests untersucht. Tabellen der deskriptiven Statistik befinden sich im Anhang.

8.3. Rotation, Drehverhalten und Torsion

Für die Rotation jeder Myokardebene und die Torsion wurden neben den genannten Signifikanzanalysen Schaubilder und für das Drehverhalten Kreuztabellen erstellt. Als richtiges Drehverhalten wurden negative Rotationsmesswerte (Drehung im Uhrzeigersinn) für die Herzbasis und positive Rotationsmesswerte (Drehung gegen den Uhrzeigersinn) angesehen. Bei der gesamten Betrachtung des Drehverhaltens wurden Untersuchungen von Tieren nur dann beim richtigen Drehverhalten eingruppiert, wenn beide Myokardebenen korrekte Rotationsverläufe zeigten. Des Weiteren wurde für das Drehverhalten ein exakter Test nach Fisher als Signifikanztest auf Unabhängigkeit durchgeführt, welcher auch bei einer geringen Fallzahl zuverlässige Resultate liefert.

8.4. Circumferentielle Strain

Für die Auswertung der circumferentiellen Strain wurden vergleichbar mit der Analyse der Rotation und Torsion neben den Signifikanzanalysen Schaubilder erstellt.

Zum Vergleich der circumferentiellen Strain der Mitralklappenebene, der Ebene auf Höhe des Papillarmuskels und der apikalen Ebene wurden zur genaueren Einschätzung der Unterschiede zwischen den Myokardebenen der einzelnen Tiere

Differenzen gebildet. Demnach wurde die Differenz für die circumferentielle Strain zwischen Mitralklappenebene und Papillarmuskelebene und die Differenz zwischen Papillarmuskelebene und apikaler Ebene berechnet. Diese Differenzen wurden wiederum in Diagrammen veranschaulicht.

8.5. Vergleich mit Referenzwerten

Die Referenzwerte bereits durchgeführter Studien wurden im jeweiligen Box-Plot Diagramm mittels einer roten Linie für den Mittelwert und zwei schwarzen Linien für jeweils zweimal die Standardabweichung markiert und in die Box-Plot Diagramme der hier vorliegenden Studienergebnisse zum direkten Vergleich integriert.

9. Validierung der Methode

Zur Validierung der Methode wurde die Reproduzierbarkeit getestet. Für die Messungen wurden sechs herzgesunde Hunde herangezogen. Es wurden die Intrareader- und die Interreader-Variabilität bestimmt. Die Intrareader-Variabilität spiegelt die Reproduzierbarkeit der Auswertungen der Daten einer auswertenden Person wieder. Die Interreader-Variabilität bezieht sich auf die Reproduzierbarkeit der Datenauswertung zweier auswertender Personen. Die Reproduzierbarkeit wurde für die Rotationsmessungen und für die Messungen der circumferentiellen Strain der Mitralklappenebene, der Papillarmuskelebene sowie der apikalen Ebene bestimmt.

9.1. Intrareader-Variabilität

Für die Intrareader-Variabilität wurden die Daten von einer Person zweimal nacheinander offline ausgewertet. Hierzu wurden Aufnahmen von sechs gesunden Hunden ausgewählt.

9.2. Interreader-Variabilität

Für die Interreader-Variabilität wurden die Aufnahmen von sechs herzgesunden Hunden herangezogen. Diese mussten von zwei Personen nacheinander offline ausgewertet werden.

9.3. Reproduzierbarkeit der Methode

Die Untersuchung der Reproduzierbarkeit der einzelnen Parameter erfolgte mittels der Variationskompetenzanalyse. Hierfür wurde der Varianzfehler

(Standardabweichung der Differenzen) bestimmt. Dieser wird durch den Mittelwert geteilt und danach mit Hundert multipliziert. Hieraus ergibt sich für jeden der Untersuchten Parameter der so genannte Variationskoeffizient (Vk). Siehe Formel 4.

Formel 4: Berechnung des Variationskoeffizienten (Vk)

$$\text{Variations koeffizien } t = \frac{\sqrt{\text{var}(Fehler)}}{\text{Mittelwert}} * 100$$

IV. ERGEBNISSE

Die an Dobermännern durchgeführte Studie umfasst Messungen der Rotation und der circumferentiellen Strain auf der Ebene der Herzbasis (Mitralklappenebene), der Papillarmuskelebene und der apikalen Ebene. Des Weiteren wurden die Rotationsmesswerte der Herzbasis und der Herzspitze zur Berechnung der Torsion herangezogen. Die Patienten wurden anhand der konventionellen Messmethoden und der Scheibchensummationsmethode nach Simpson in die verschiedenen Krankheitsstadien eingeteilt. Für die vorliegende Studie wurden Bilder der bis zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden Dobermannpopulation begutachtet. Zusammenfassend wurden nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien 247 Untersuchungen von insgesamt 180 Hunden aus den verschiedenen Krankheitsstadien bewertet. Es ergaben sich 137 Untersuchungen gesunder Hunde, sieben Untersuchungen von Hunden im „last normal“-Stadium, 91 Untersuchungen von Tieren im okkulten Stadium (darunter 40 von Dobermännern mit Rhythmusstörungen, zwölf mit echokardiographischen Veränderungen und 39 von Tieren mit Rhythmusstörungen und echokardiographischen Veränderungen) und zwölf Untersuchungen von Hunden im dekompensierten Stadium der Kardiomyopathie des Dobermanns.

1. Auswertbarkeit

Auf Grund der unterschiedlichen Qualität der akquirierten Ultraschallbilder konnten nicht bei jeder Untersuchung alle Ebenen gemessen werden. Es wurden nur die Messungen zur Auswertung herangezogen, die in jedem der sechs Segmente des Myokards ein optimales Trackingergebnis aufweisen konnten. Messungen mit unzureichendem Tracking der ROI wurden nicht in die Datensammlung aufgenommen. Daraus ergeben sich für die verschiedenen Messwerte der einzelnen Ebenen abweichende Fallzahlen.

2. Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung

Der durchgeführte Kruskal-Wallis-Test ergab mit einer asymptotischen Signifikanz von $p < 0,001$ einen Hinweis auf signifikante Unterschiede bezüglich des Alters und des Geschlechts zwischen den verschiedenen Krankheitsstadien. Der im Anschluss durchgeführte Mann-Whitney U Test für das Alter am Tag der

Untersuchung ergab paarweise betrachtet einen signifikanten Unterschied der gesunden Kontrollgruppe zur Arrhythmien-Gruppe ($p < 0,001$), zur Gruppe Rhythmusstörungen und echokardiographischen Veränderungen ($p < 0,001$) und zur Gruppe mit Untersuchungen von Tieren im dekompensierten Stadium der DoCM ($p = 0,010$). Die Gruppe mit Arrhythmien war signifikant älter als die Tiere in der Gruppe mit Echoveränderungen ($p = 0,005$). Ebenfalls konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit Echoveränderungen und der Gruppe mit sowohl Arrhythmien als auch Echoveränderungen nachgewiesen werden ($p = 0,005$), bei dem die Gruppe mit nur Echoveränderungen ein geringeres Alter aufwiesen. Vergleiche Abbildung 18.

In jedem Krankheitsstadium ergab sich eine starke Streuung bezüglich des Alters, dennoch waren die gesunden Tiere am Tag der Untersuchung bei 50 – 60 % der Untersuchungen jünger als die Tiere in den verschiedenen Krankheitsstadien.

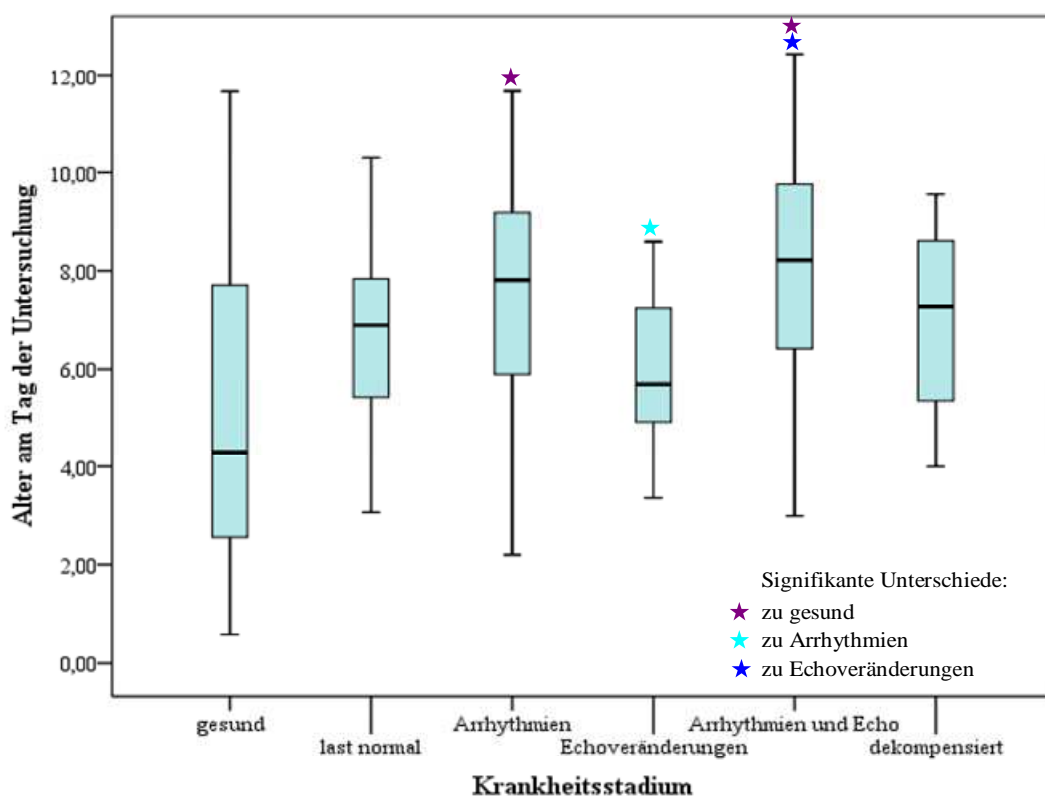


Abbildung 18: Darstellung des Alters der untersuchten Dobermänner am Tag der Untersuchung in den verschiedenen Stadien der DoCM.

Die im Anschluss abgebildete Tabelle 5 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der 180 untersuchten Dobermänner in den verschiedenen Krankheitsstadien. Innerhalb eines Stadiums wurde jedes Tier nur einmal

berücksichtigt, allerdings konnte ein Tier in einem anderen Krankheitsstadium erneut berücksichtigt worden sein. Dadurch kam es zu einer höheren Fallzahl im Vergleich zu der Anzahl der in die Studie integrierten Dobermänner.

Tabelle 5: Altersverteilung, Geschlechtsverteilung, die Anzahl der Untersuchungen und deren prozentualer Anteil pro Krankheitsstadium aller durchgeführten Untersuchungen.

		Geschlecht		Alter				Gesamt
		weiblich	männlich	Min	Max	Mittelwert	SD	
gesund	Anzahl	84	53	0,6	11,7	5,1	2,8	137
	prozentualer Anteil	61,3%	38,7%					100,0%
last normal	Anzahl	4	3	3,1	10,3	6,7	2,3	7
	prozentualer Anteil	57,1%	42,9%					100,0%
Arrhythmien	Anzahl	27	13	2,2	12,0	7,8	2,5	40
	prozentualer Anteil	67,5%	32,5%					100,0%
Echoveränderungen	Anzahl	3	9	3,4	8,6	5,8	1,6	12
	prozentualer Anteil	25,0%	75,0%					100,0%
Arrhythmien und Echo	Anzahl	10	29	3,0	12,4	8,0	2,6	39
	prozentualer Anteil	25,6%	74,4%					100,0%
dekompensiert	Anzahl	6	6	4,0	9,6	7,1	2,0	12
	prozentualer Anteil	50,0%	50,0%					100,0%
Gesamt	Anzahl	134	113	0,6	12,4	6,2	2,9	247
	prozentualer Anteil	54,3%	45,7%					100,0%

Beim Geschlecht ergab der Mann-Whitney U Test Signifikanzen bei folgenden Testpaaren. Es gab signifikante Geschlechtsunterschiede der gesunden Kontrollgruppe zu den Untersuchungen aus der Gruppe mit Echoveränderungen ($p = 0,018$) und der gesunden Kontrollgruppe zu der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$). Ebenfalls ergaben sich signifikante Unterschiede der Gruppe mit Arrhythmien zur Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,017$) und der Arrhythmiegruppe zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$). Die Tabelle zeigt einen großen Anteil an Untersuchungen (67,5 %) weiblicher Tiere bei der Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien, wohingegen männliche Tiere stark in den Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen mit jeweils über 70 % vertreten sind. Im dekompenzierten Stadium stammen zwei Drittel der Untersuchungen von männlichen Tieren.

Das Gewicht der untersuchten Hunde lag zwischen 24,0 und 49,2 kg, wobei der Mittelwert bei 35,2 kg liegt.

3. Bildrate und Herzfrequenz

Die Bildrate und die Herzfrequenz wurden bei jeder gemessenen Myokardebene für die verschiedenen Krankheitsstadien untersucht. Im Anhang befinden sich für diese beiden Parameter Tabellen als Überblick über ermittelten Minima, Maxima

und Mittelwerte.

3.1. Bildrate

Der Kruskal-Wallis-Test zeigte Hinweise auf signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Gruppen bei allen gemessenen Myokardebenen. Bei der Mitralklappenebene ergab sich eine asymptotische Signifikanz mit $p < 0,001$, bei der Papillarmuskelebene mit $p = 0,004$ und bei der apikalen Ebene mit $p < 0,001$.

Auf Höhe der Mitralklappenebene ergaben sich beim Mann-Whitney U Test signifikante Unterschiede der Bildrate bei der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zu der Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,009$), im Vergleich zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$) und im Vergleich zur Gruppe mit Hunden im dekompensierten Stadium ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl zwischen der „last normal“-Gruppe und dem dekompensierten Stadium ($p = 0,036$), als auch bei der Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien im Vergleich zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,033$) und im Vergleich zur Gruppe mit Dobermännern im dekompensierten Stadium der DoCM ($p = 0,006$).

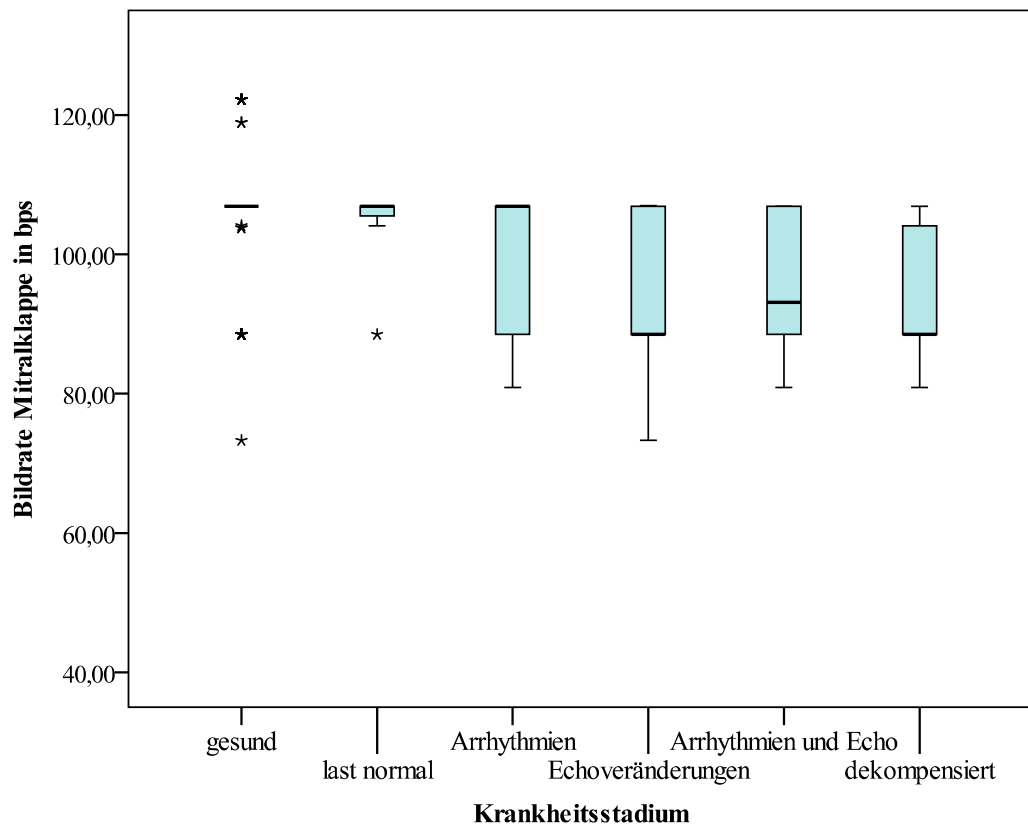


Abbildung 19: Ermittelte Werte der Bildrate bei der Darstellung der Mitralklappenebene in den verschiedenen Krankheitsstadien. bps = Bilder pro Sekunde.

Für die Papillarmuskelebene konnten signifikante Unterschiede der gesunden Gruppe im Vergleich zu der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,007$) und im Vergleich zum dekomponierten Stadium ($p = 0,005$) nachgewiesen werden. Vergleichbar mit der Mitralklappenebene ergaben sich Unterschiede in der Bildrate bei der Arrhythmiengruppe verglichen mit der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,017$) und bei der Arrhythmiengruppe im Vergleich zum Stadium der Dekompensation ($p = 0,005$).

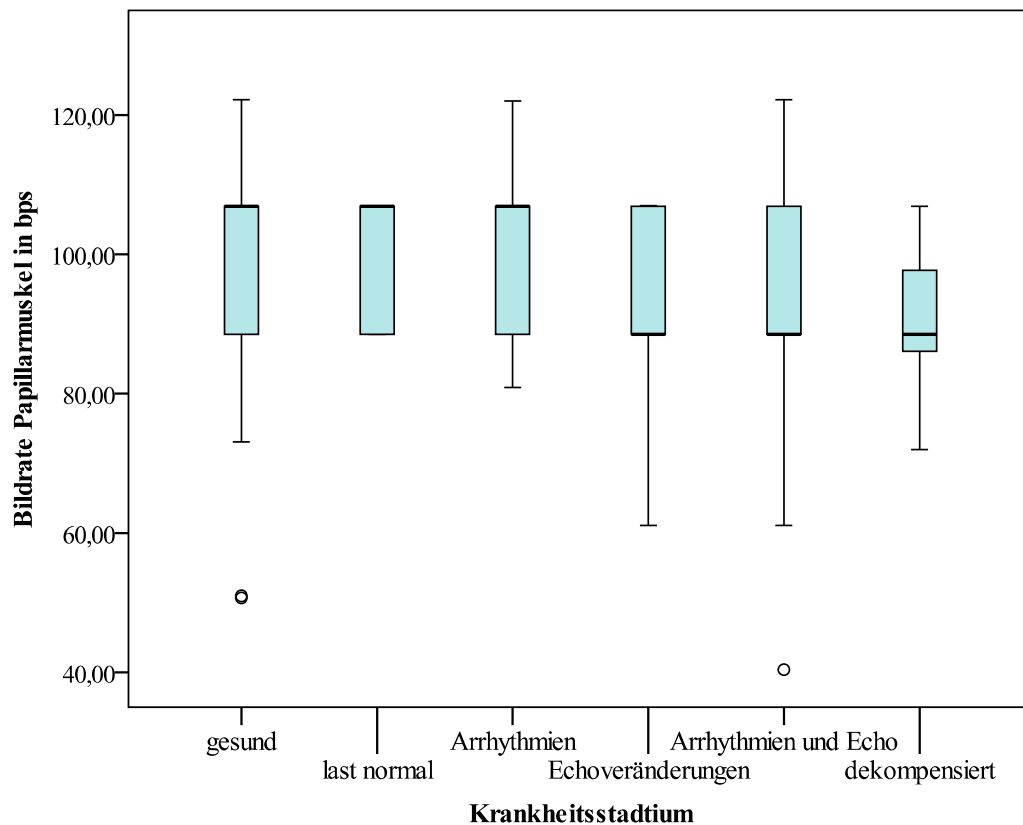


Abbildung 20: Ermittelte Werte der Bildrate bei der Darstellung der Papillarmuskelebene in den verschiedenen. bps = Bilder pro Sekunde.

Bei der apikalen Ebene zeigten sich in der Auswertung signifikante Unterschiede der Bildrate bei der gesunden Kontrollgruppe im Vergleich zur Gruppe mit Echoveränderungen ($p = 0,011$), im Vergleich zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$) und im Vergleich zur Gruppe mit Untersuchungen im dekomponierten Stadium der Erkrankung. Des Weiteren konnte eine Signifikanz zwischen der „last normal“-Gruppe und dem dekomponierten Stadium ($p = 0,024$) nachgewiesen werden. Die Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien wies Unterschiede im Vergleich zur Gruppe mit Echoveränderungen ($p = 0,044$), zur Gruppe mit Arrhythmien und echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,006$) und zur Gruppe im Stadium der Dekompensation ($p = 0,001$) auf.

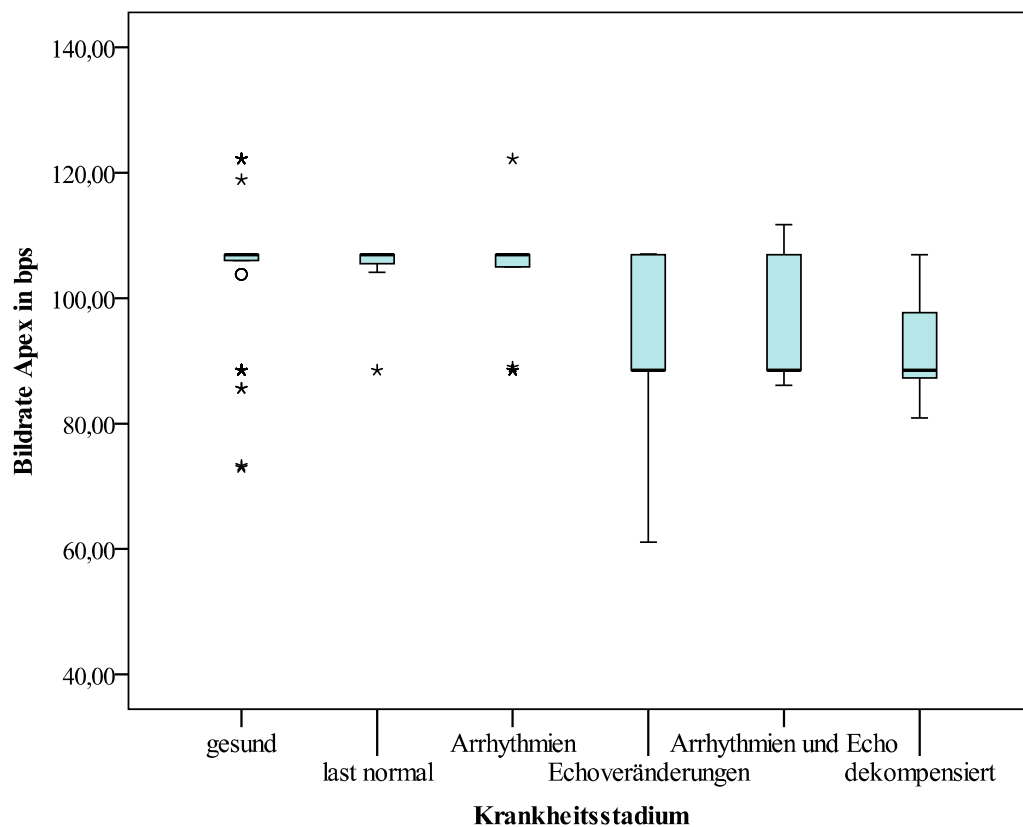


Abbildung 21: Ermittelte Werte der Bildrate bei der Darstellung der apikalen Ebene Darstellung der Bildrate auf Höhe der Herzspitze in den verschiedenen Krankheitsstadien. bps = Bilder pro Sekunde.

3.2. Herzfrequenz

Bei der Auswertung der Herzfrequenz mittels des Kruskal-Wallis-Test ergaben sich Hinweise auf signifikante Unterschiede bei allen drei Myokardebenen (Mitralklappenebene: $p = 0,001$; Papillarmuskelebene: $p = 0,022$; apikale Ebene: $p = 0,041$). Im Anschluss wurden die Ergebnisse des Mann-Whitney U Tests der verschiedenen Testpaare einzeln aufgeführt.

Auf der Ebene der Mitralklappe konnten bei der gesunden Kontrollgruppe signifikante Unterschiede der Herzfrequenz im Vergleich zur „last normal“-Gruppe ($p = 0,030$), zur Gruppe mit Arrhythmien ($p < 0,001$) und zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen festgestellt werden. Die „last normal“-Gruppe wies Unterschiede zur Gruppe mit Arrhythmien ($p = 0,004$), zur Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,028$) und zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,014$) auf.

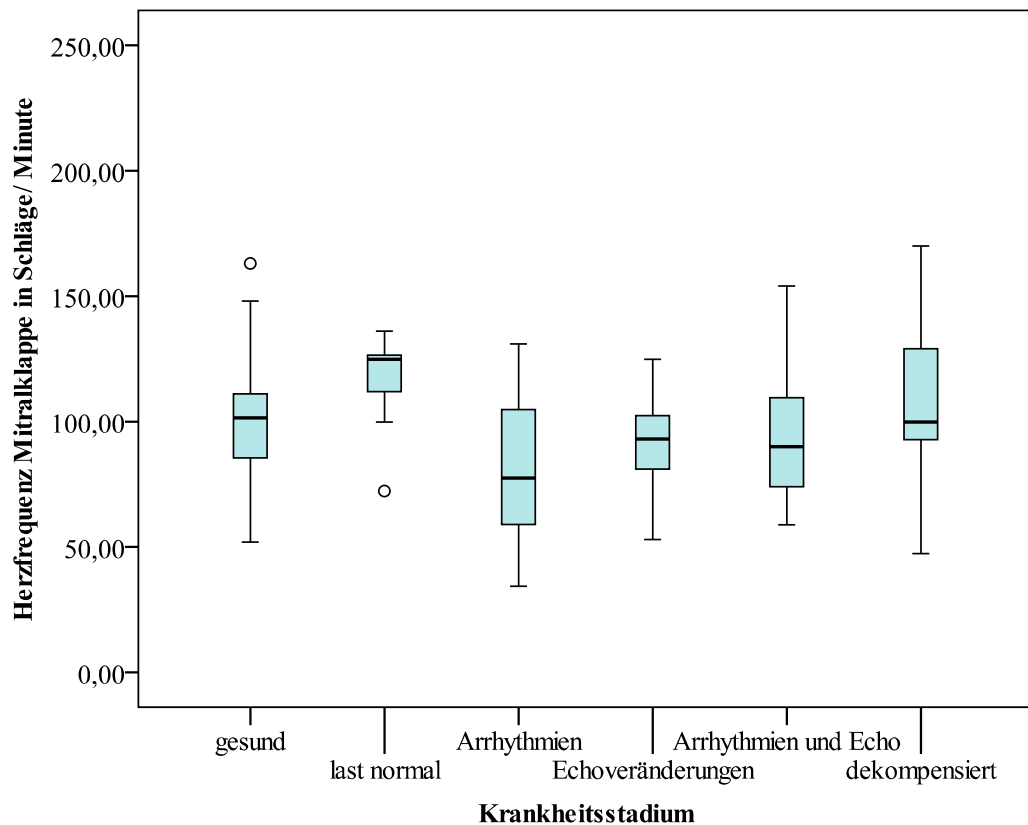


Abbildung 22: Ermittelte Werte der Herzfrequenz bei der Darstellung der Mitralklappenebene in den verschiedenen Krankheitsstadien.

Bei der Papillarmuskelebene zeigten sich bei der Kontrollgruppe Unterschiede bei der Herzfrequenz zur Gruppe mit Arrhythmien ($p = 0,046$). Die „last normal“-Gruppe wies sowohl Unterschiede zur Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,030$), als auch zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,026$) auf.

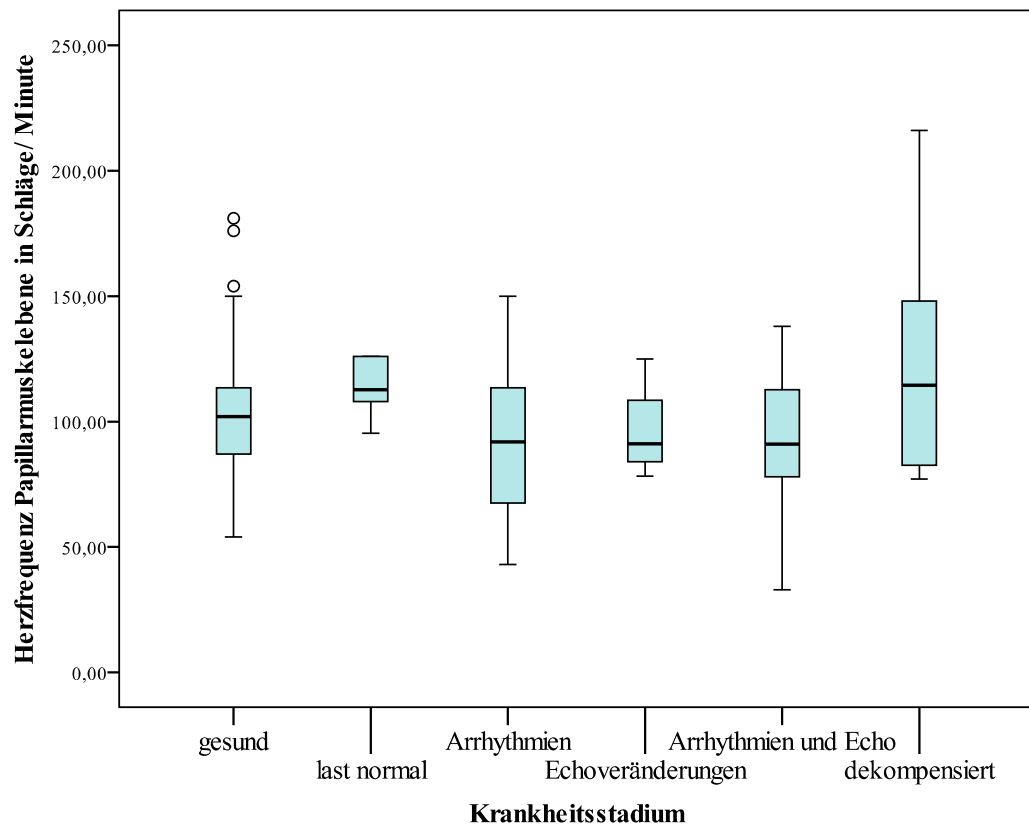


Abbildung 23: Ermittelte Werte der Herzfrequenz bei der Darstellung der Papillarmuskelebene in den verschiedenen Krankheitsstadien.

Die Analyse der apikalen Myokardebene ergab Unterschiede der Herzfrequenz bei der gesunden Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Arrhythmien ($p = 0,011$) und zur Gruppe mit Arrhythmien und echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,018$).

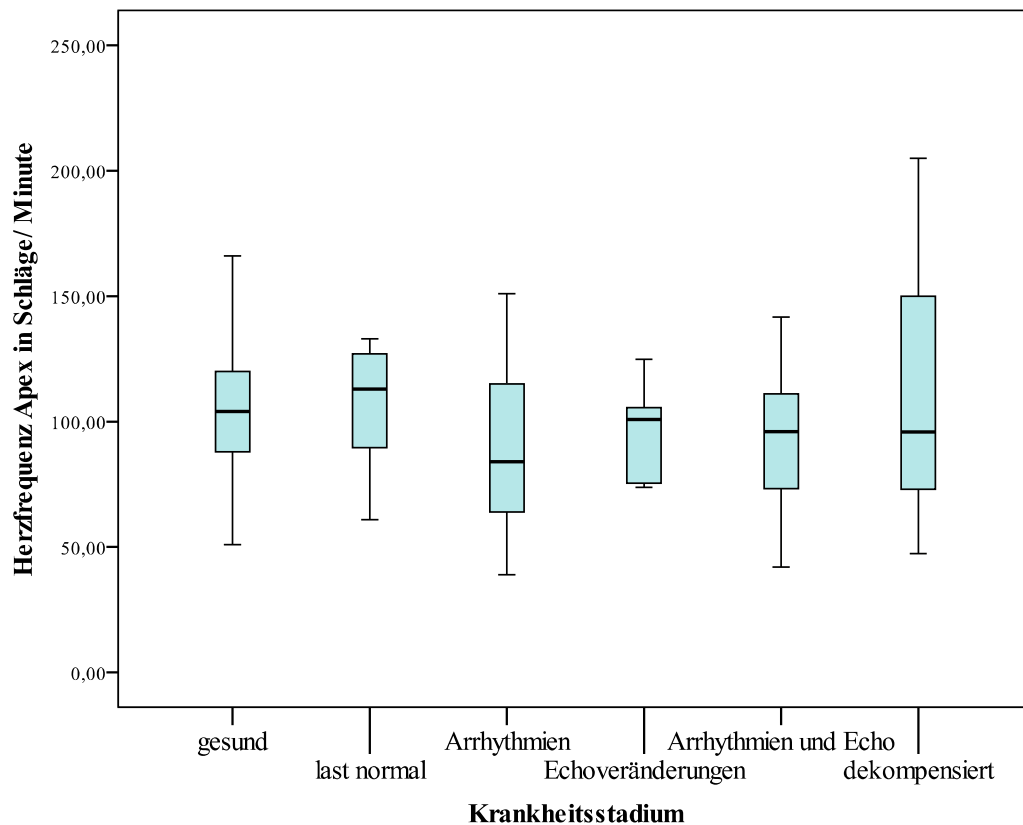


Abbildung 24: Ermittelte Werte der Herzfrequenz bei der Darstellung der apikalen Ebene in den verschiedenen Krankheitsstadien.

4. Ergebnisse Rotation, Drehverhalten und Torsion

Die Rotationsparameter wurden für jede Myokardebene und für jedes Krankheitsstadium evaluiert. Aus den Resultaten der Rotationsmessung konnte das Drehverhalten und vor allem die Torsion ausgewertet und berechnet werden. Die Minima, Maxima, Mittelwerte und Standardabweichungen der untersuchten Parameter wurden im Anhang in Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13 aufgeführt.

4.1. Rotation der Mitralklappenebene (basale Rotation)

Für die Evaluierung der Rotation der Mitralklappenebene konnten Messungen von 194 Untersuchungen herangezogen werden.

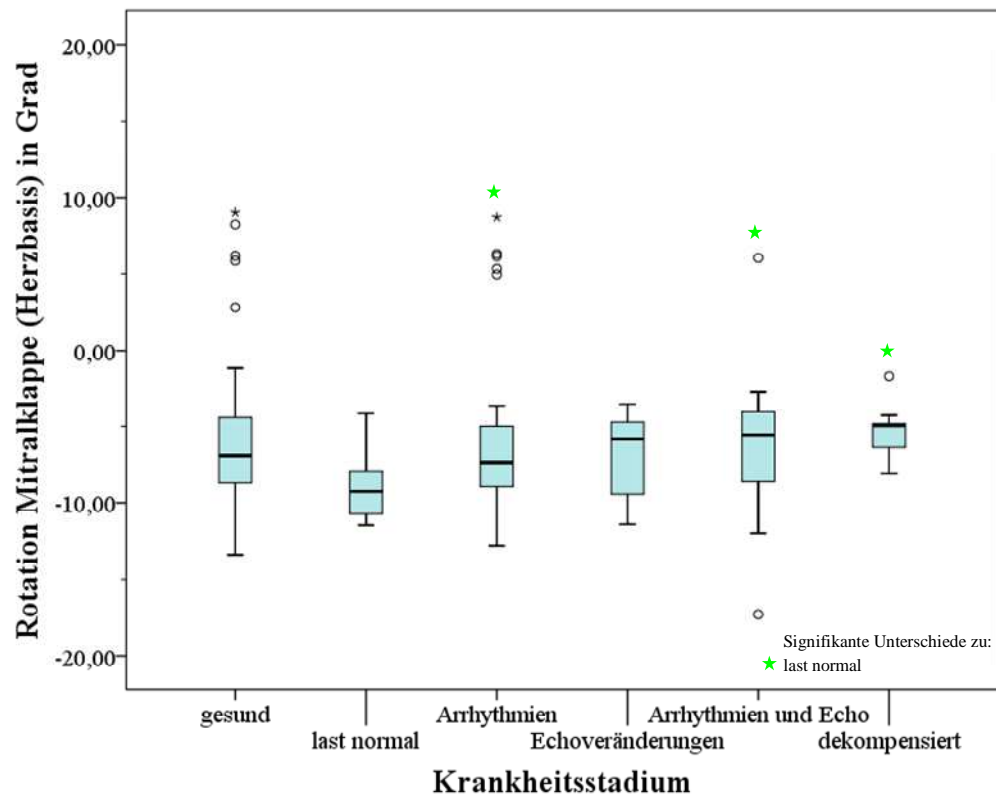


Abbildung 25: Darstellung der Rotationsmessungen mittels Box-Plots auf Ebene der Mitralklappe (Herzbasis) für die verschiedenen Krankheitsstadien der Dobermann Kardiomyopathie.

Der durchgeführte Kruskal-Wallis-Test ergab global betrachtet mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0,221$ keine Hinweise auf signifikante Unterschiede der Rotation auf Ebene der Mitralklappe zwischen den verschiedenen Krankheitsstadien. Der paarweise durchgeführte Mann-Whitney U Test ergab folgende Signifikanzen. Bei der „last normal“-Gruppe ergaben sich niedrigere Rotationswerte, als im Vergleich zur Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien ($p = 0,045$), zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,049$) und zur Gruppe mit Untersuchungen im dekompensierten Stadium ($p = 0,014$). Der Box-Plot zeigt bei der gesunden Kontrollgruppe fünf abweichende Untersuchungen, die positive Werte aufwiesen. Bei der Arrhythmiengruppe traten erneut stark abweichende Messungen auf. Vier der fünf Ausreißer stammen aus Folgeuntersuchungen eines einzigen Dobermanns (siehe Abbildung 25). In der Gruppe mit sowohl Arrhythmien, als auch echokardiographischen Veränderungen zeigte sich eine Untersuchung mit einem positiven Wert und eine weitere mit dem am stärksten negativen Wert aller Untersuchungen für die Rotation der Herzbasis. Ein Fall in der Gruppe der Hunde im dekompensierten Stadium wies eine

geringfügigere Rotationsbewegung auf, als die anderen Untersuchungen dieser Gruppe. Abbildung 25 zeigt eine große Streuung der Daten innerhalb jedes Krankheitsstadiums, mit zum Teil entgegen der Norm gerichteten Rotationsbewegungen.

Die Ermittlung eines medizinisch und klinisch relevanten Cut-off Wertes war bei der Datenlage für die Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsstadien nicht sinnvoll.

4.2. Rotation der Papillarmuskelebene

Für die Messung der Papillarmuskelebene standen insgesamt 233 Untersuchungen zur Verfügung.

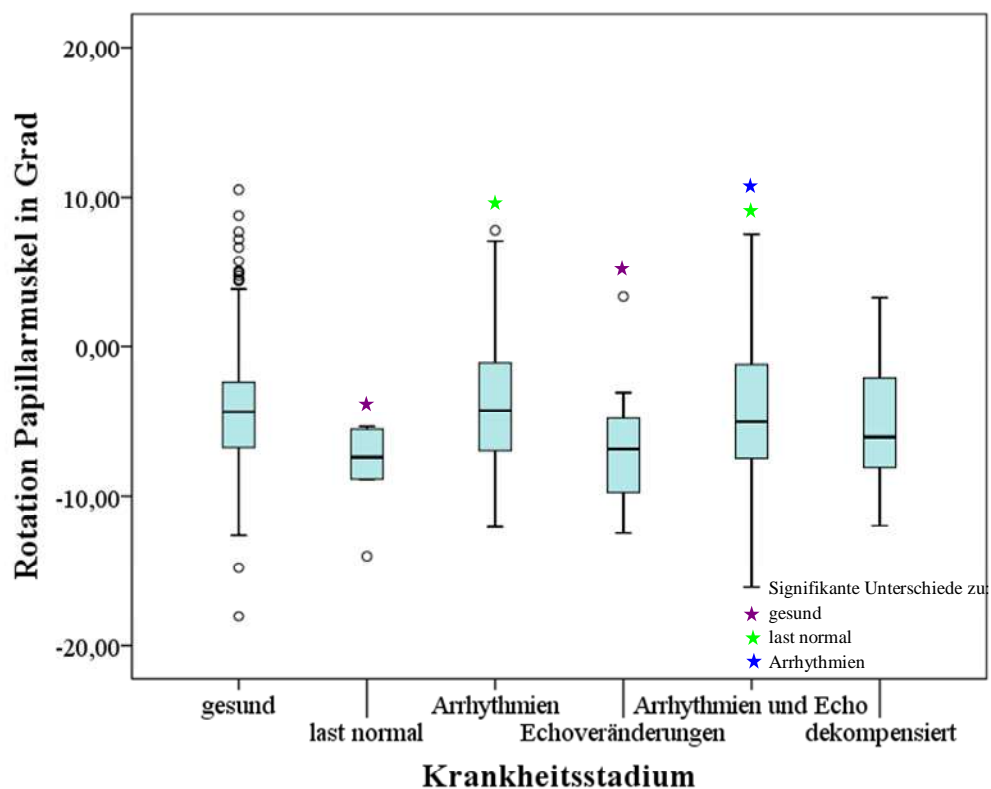


Abbildung 26: Darstellung der Rotationsmessungen der Papillarmuskelebene mittels Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns.

Für die Ebene des Papillarmuskels ergab der Kruskal-Wallis-Test eine asymptotische Signifikanz von $p = 0,058$. Die anschließend paarweise durchgeführten Tests ergaben folgende Signifikanzen. Im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe ergaben sich bei der „last normal“-Gruppe ($p = 0,019$) und der Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,030$) jeweils

signifikant geringere Rotationswerte. Im Vergleich zur „last normal“-Gruppe wiesen die Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien ($p = 0,022$) und die Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,047$) signifikant höhere Rotationswerte auf. Des Weiteren zeigte die Arrhythmiengruppe signifikant niedrigere Rotationswerte, als die Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,027$). Bei den Messwerten für die Rotation der Papillarmuskelebene zeigten eine Reihe von abweichenden Untersuchungen, die positive Werte aufweisen und zwei abweichende Untersuchungen, die sehr stark negative Werte aufweisen. In der „last normal“-Gruppe zeigte sich ein Ausreißer mit einem negativeren Messwert als die anderen gemessenen Werte dieser Gruppe. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnte bei der „last normal“-Gruppe eine Tendenz zu einer stärkeren Rotationsbewegung im Uhrzeigersinn festgestellt werden. Dies zeigte sich ebenfalls bei der Gruppe mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen. Generell war bei der Papillarmuskelebene eine starke Streuung mit zahlreichen abweichenden Untersuchungen innerhalb der Gruppen festzustellen.

Die Ermittlung eines medizinisch und klinisch relevanten Cut-off Wertes war bei der Datenlage für die Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsstadien nicht sinnvoll.

4.3. Rotation auf der Ebene der Herzspitze (apikale Rotation)

Die apikale Rotation konnte bei insgesamt 221 Untersuchungen bestimmt werden.

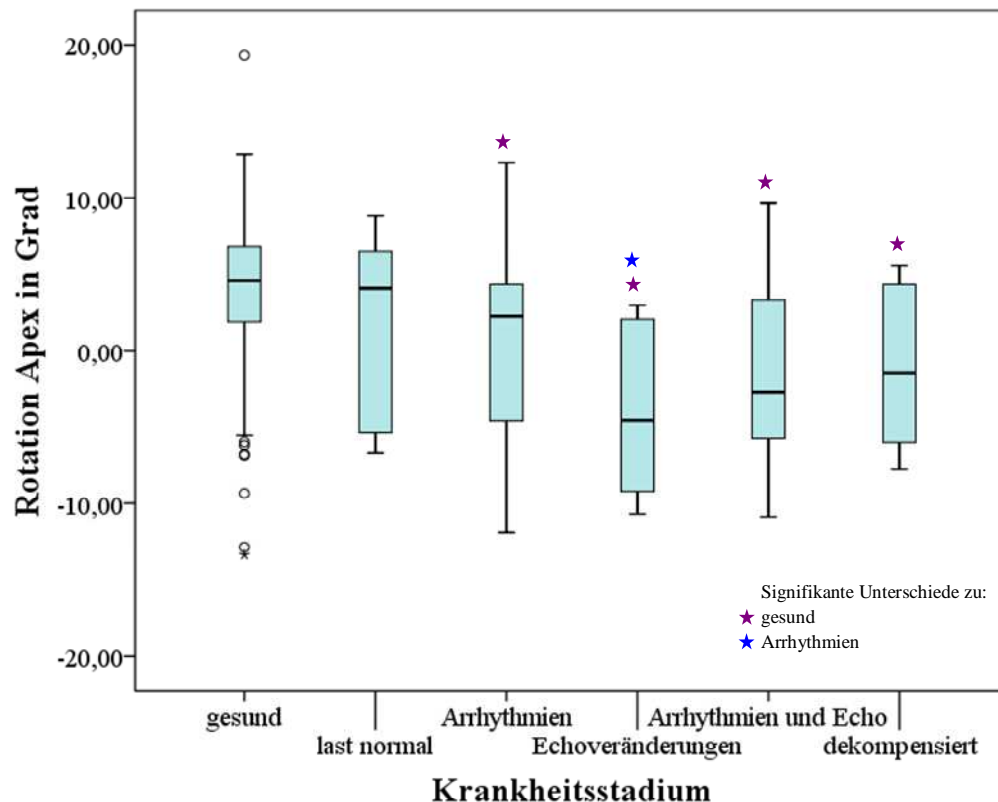


Abbildung 27: Darstellung der Rotationsmessungen der apikalen Ebene mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab für die apikale Ebene mit einer asymptotischen Signifikanz von $p < 0,001$ einen Hinweis auf signifikante Unterschiede der Rotationswerte. Mit dem Mann-Whitney U Test paarweise getestet zeigten sich jeweils signifikant niedrigere Rotationsmesswerte der folgenden Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei der Gruppe mit Arrhythmien ($p = 0,002$), der Gruppe mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen ($p < 0,001$), der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$) und bei der Gruppe mit Hunden im dekompensierten Stadium der DoCM ($p = 0,002$) ergaben sich signifikante Unterschiede in der apikalen Rotation zur Kontrollgruppe. Die Messwerte der Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen zeigten ebenfalls signifikant niedrigere Werte als die Gruppe mit Arrhythmien ($p = 0,038$). Auffällig waren neben der starken Streuung zahlreiche Untersuchungen im negativen Messbereich und somit einer von der Norm abweichenden Rotationsbewegung in allen Krankheitsstadien.

Die Ermittlung eines medizinisch und klinisch relevanten Cut-off Wertes war bei der Datenlage für die Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsstadien nicht sinnvoll.

4.4. Drehverhalten

Für die Evaluierung des Drehverhaltens der verschiedenen Myokardebenen konnten für die Herzbasis 194 Untersuchungen und für die Herzspitze 221 Untersuchungen herangezogen werden. Die Fallzahlen für das Drehverhalten der Herzbasis und der Herzspitze unterscheiden sich, da nicht bei allen Untersuchungen beides ausgewertet werden konnte. Vergleiche Tabelle 6 und Tabelle 7.

Tabelle 6: Drehverhalten auf Höhe der Herzbasis. Anzahl und prozentualer Anteil aller Untersuchungen, bei denen eine Messung der Rotation auf Mitralklappenebene möglich war, bezogen auf das Krankheitsstadium.

		Drehverhalten Basis		Gesamt
		Basis negativ (richtig)	Basis positiv (falsch)	
gesund	Anzahl	99	5	104
	prozentualer Anteil	95,2%	4,8%	100,0%
last normal	Anzahl	7	0	7
	prozentualer Anteil	100,0%	0,0%	100,0%
Arrhythmien	Anzahl	25	5	30
	prozentualer Anteil	83,3%	16,7%	100,0%
Echoveränderungen	Anzahl	11	0	11
	prozentualer Anteil	100,0%	0,0%	100,0%
Arrhythmien und Echo	Anzahl	31	1	32
	prozentualer Anteil	96,9%	3,1%	100,0%
dekompensiert	Anzahl	10	0	10
	prozentualer Anteil	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	183	11	194
	prozentualer Anteil	94,3%	5,7%	100,0%

Auf Höhe der Herzbasis zeigte der größte Teil aller Untersuchungen, bei denen eine Messung möglich war ein normales Drehverhalten, mit negativen Werten für die Rotation der Mitralklappenebene. Hierbei ergab der Kruskal-Wallis-Test mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,111 keinen Hinweis auf signifikante Unterschiede des Drehverhaltens auf Höhe der Herzbasis. Zu beachten sind die zum Teil geringeren Fallzahlen bei bestimmten Krankheitsstadien.

Tabelle 7: Drehverhalten auf Höhe der Herzspitze. Anzahl und prozentualer Anteil aller Untersuchungen, bei denen eine Messung der Rotation auf apikaler Höhe möglich war, bezogen auf das Krankheitsstadium.

		Drehverhalten Apex		Gesamt
		Apex positiv (richtig)	Apex negativ (falsch)	
gesund	Anzahl	102	17	119
	prozentualer Anteil	85,7%	14,3%	100,0%
last normal	Anzahl	4	3	7
	prozentualer Anteil	57,1%	42,9%	100,0%
Arrhythmien	Anzahl	21	14	35
	prozentualer Anteil	60,0%	40,0%	100,0%
Echoveränderungen	Anzahl	5	6	11
	prozentualer Anteil	45,5%	54,5%	100,0%
Arrhythmien und Echo	Anzahl	17	20	37
	prozentualer Anteil	45,9%	54,1%	100,0%
dekompensiert	Anzahl	6	6	12
	prozentualer Anteil	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	155	66	221
	prozentualer Anteil	70,1%	29,9%	100,0%

Auf der Ebene der Herzspitze ergaben sich durch den Kruskal-Wallis-Test ($p < 0,001$) Hinweise auf signifikante Unterschiede im Drehverhalten zwischen den Krankheitsstadien. Auffallend war, dass es bei der „last-normal“-Gruppe und Untersuchungen von Tieren im okkulten Stadium mit Arrhythmien zu einer Reduktion des Anteils der Fälle mit normalem Drehverhalten auf ungefähr zwei Drittel kam. Während es bei den gesunden Hunden noch über 80 % der Fälle waren. Bei Untersuchungen von Tieren mit echokardiographischen Veränderungen sank der Anteil der Fälle mit korrektem Drehverhalten weiter auf ca. 50 % oder weniger.

Die folgende Tabelle 8 zeigt eine Übersicht für das Drehverhalten im Bezug auf beide Myokardebenen. Auch hier ergab der Kruskal-Wallis-Test ($p < 0,001$) signifikanten Unterschiede bezüglich des Drehverhaltens zwischen der verschiedenen Gruppen. So zeigte sich bei über 80 % der Untersuchungen gesunder Dobermänner eine richtige Rotation bei beiden relevanten Myokardebenen. Bei der „last normal“-Gruppe waren dies noch 57,1 %, wobei zu beobachten war, dass sich in diesem Stadium lediglich Untersuchungen mit inkorrektem apikalem Drehverhalten (42,9 %) in die Auswertung eingeflossen sind. Generell ist in diesem Krankheitsstadium die geringe Fallzahl zu erwähnen. Bei Untersuchungen von Dobermännern mit Arrhythmien wiesen 48,1 % ein

normales Drehverhalten, sowohl bei der basalen, als auch bei der apikalen Myokardebene auf. Negative Messwerte für die apikale Rotation konnten vor allem bei Untersuchungen von Tieren mit echokardiographischen Veränderungen nachgewiesen werden.

Tabelle 8: Auswertung des Drehverhaltens bei Untersuchungen von Dobermännern, bei denen sowohl die Herzbasis, als auch die Herzspitze (Apex) gemessen werden konnten.

		Drehverhalten			Gesamt
		richtiges Drehverhalten	Basis positiv (falsch)	Apex negativ (falsch)	
gesund	Anzahl	80	5	15	100
	prozentualer Anteil	80,0%	5,0%	15,0%	100,0%
last normal	Anzahl	4	0	3	7
	prozentualer Anteil	57,1%	0,0%	42,9%	100,0%
Arrhythmien	Anzahl	13	5	9	27
	prozentualer Anteil	48,1%	18,5%	33,3%	100,0%
Echoveränderungen	Anzahl	4	0	6	10
	prozentualer Anteil	40,0%	0,0%	60,0%	100,0%
Arrhythmien und Echo	Anzahl	15	1	16	32
	prozentualer Anteil	46,9%	3,1%	50,0%	100,0%
dekompensiert	Anzahl	5	0	5	10
	prozentualer Anteil	50,0%	0,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	121	11	54	186
	prozentualer Anteil	65,1%	5,9%	29,0%	100,0%

4.5. Torsion

Für die Bestimmung der Torsion aus den basalen und den apikalen Rotationsmessungen konnten insgesamt 186 Untersuchungen herangezogen werden.

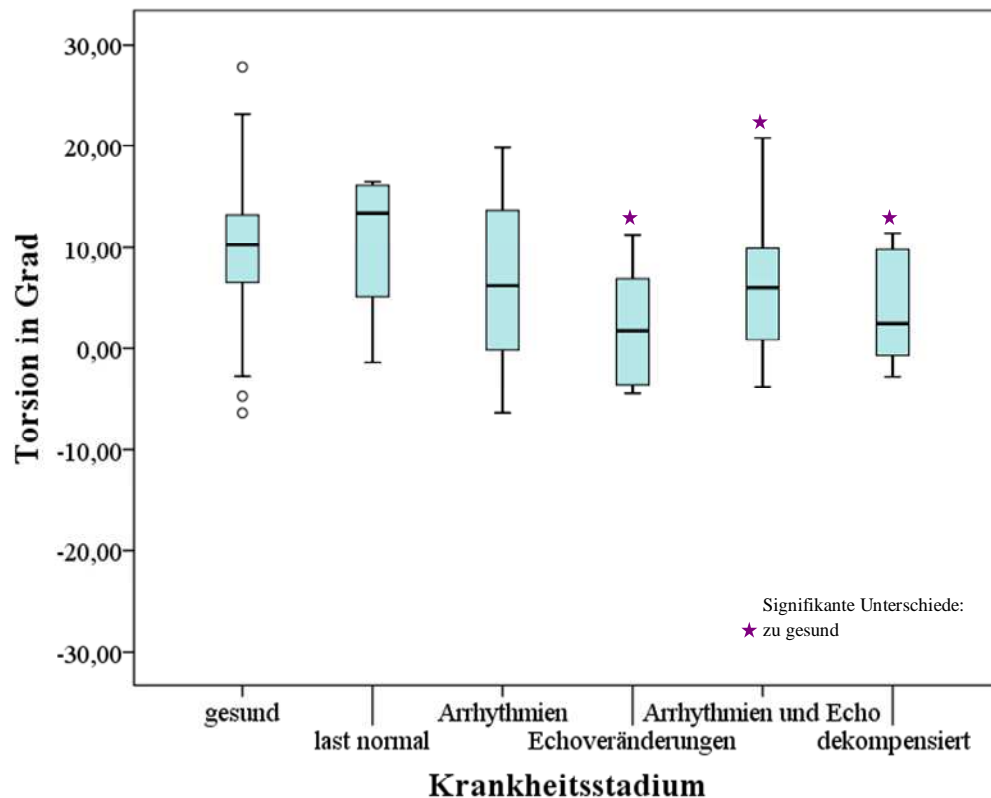


Abbildung 28: Darstellung der Torsion in Grad mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns.

Für die berechnete Torsion konnten mittels des Kruskal-Wallis-Tests ($p < 0,001$) signifikante Unterschiede zwischen den Krankheitsstadien festgestellt werden.

Der paarweise durchgeführte Mann-Whitney U Test ergab signifikant niedrigere Werte für die Torsion bei der Gruppe mit Echoveränderungen ($p < 0,001$), bei der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$) und bei der Gruppe mit Untersuchungen im dekompensierten Stadium ($p = 0,001$) im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei allen anderen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Bei der Torsion war ebenfalls eine starke Streuung der Werte innerhalb der Krankheitsstadien feststellbar.

5. Ergebnisse circumferentielle Strain

Als weiterer Parameter wurde die circumferentielle Strain jeder Myokardebene evaluiert. Die Anzahl der jeweiligen Untersuchungen entsprach der der Rotationsmessungen, da sowohl die Rotation, als auch die circumferentielle Strain in einem Messvorgang evaluiert werden konnten.

5.1. Circumferentielle Strain der Mitralklappenebene

Bei der circumferentiellen Strain der Mitralklappenebene ergab die globale Analyse mittels des Kruskal-Wallis-Tests ($p < 0,001$) signifikante Unterschiede zwischen den Krankheitsstadien.

Bei der Auswertung der circumferentiellen Strain zeigte sich jeweils paarweise getestet eine geringere Strain, also weniger negative Werte, bei der Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen ($p < 0,001$), bei der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$) und bei der dekompensierten Gruppe ($p < 0,001$) als bei der gesunden Kontrollgruppe. Auch im Vergleich zur „last normal“-Gruppe zeigte sich eine geringere Verformung (Strain) bei der Gruppe mit Echoveränderungen ($p = 0,035$) und bei der Gruppe mit Untersuchungen von Hunden in dekompensierten Stadium ($p < 0,001$). Vergleichbar zur gesunden Kontrollgruppe ergab sich bei der Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien eine signifikant stärkere Myokardverformung (Strain) als die Gruppe mit Echokardiographischen Veränderungen ($p < 0,001$), die Gruppe mit Echoveränderungen und Arrhythmien ($p < 0,001$) und die Gruppe mit Hunden im dekompensierten Stadium ($p < 0,001$). Bei der Gruppe mit Dobermännern im dekompensierten Stadium der Erkrankung ergaben sich wiederum signifikant schlechtere Strainwerte im Vergleich zur Gruppe mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,036$) und zur Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,010$). Vergleiche Abbildung 29.

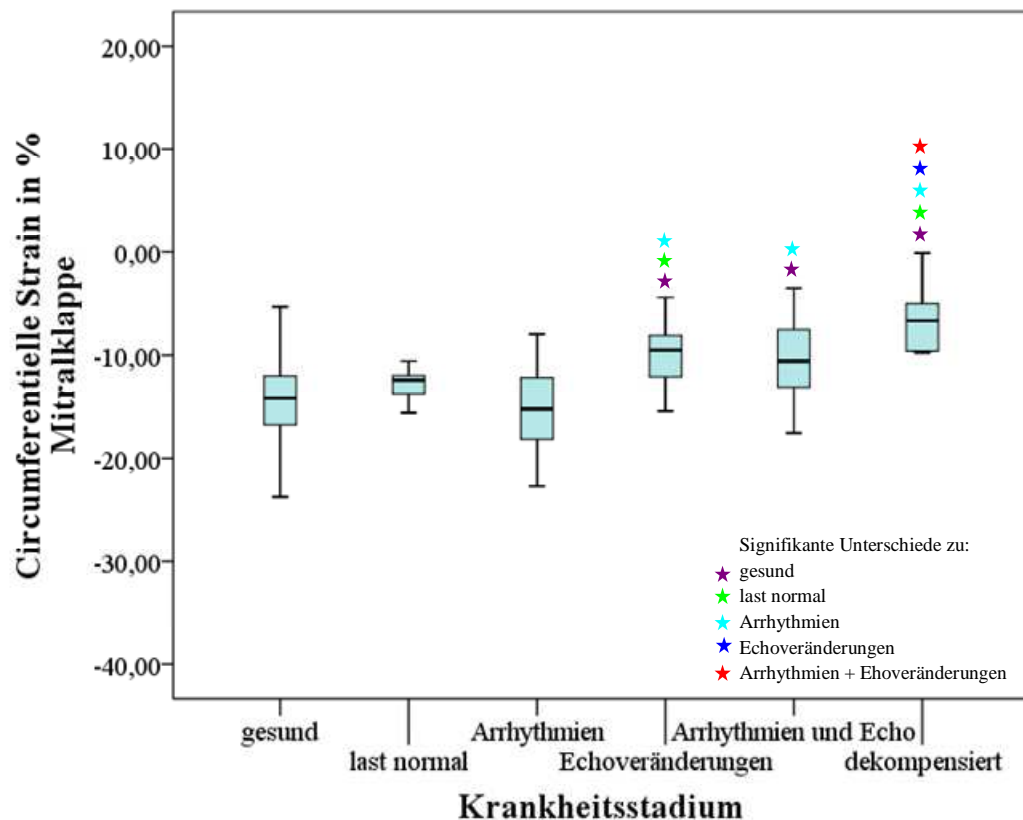


Abbildung 29: Darstellung der circumferentiellen Strain der Mitralklappenebene in Prozent mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns.

Bei der circumferentiellen Strain der Mitralklappenebene war eine Tendenz zu höheren Strainwerten (geringere Verformung des Myokards) vor allem bei den Krankheitsstadien mit echokardiographischen Veränderungen feststellbar. Dennoch zeigte sich auch eine starke Streuung der Messwerte bei der gesunden Kontrollgruppe. Eine Unterscheidung der gesunden Kontrollgruppe zur „last normal“-Gruppe war bei der circumferentiellen Strain auf Höhe der Mitralklappe nicht möglich.

5.2. Circumferentielle Strain der Papillarmuskelebene

Vergleichbar mit der Mitralklappenebene zeigten sich bei der globalen Analyse der Papillarmuskelebene mittels des Kruskal-Wallis-Tests ($p < 0,001$) signifikante Unterschiede zwischen den Krankheitsstadien.

Beim Mann-Whitney U Test ergaben sich im Vergleich zur Kontrollgruppe jeweils signifikant höhere Strainwerte bei der „last normal“-Gruppe ($p = 0,033$), bei der Gruppe mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen ($p < 0,001$), bei der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$) und

bei der Gruppe mit Untersuchungen von Tieren im dekompensierten Stadium der Erkrankung ($p < 0,001$). Im Vergleich zur „last normal“-Gruppe ergaben sich signifikant niedrigere Werte für die circumferentielle Strain bei der Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien ($p = 0,022$). Die Gruppe mit Arrhythmien und echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,007$) und die Gruppe in Dekompensation ($p = 0,022$) zeigten signifikant höhere Werte als die „last normal“-Gruppe. Ebenfalls signifikante höhere Strainwerte zeigten sich bei der Gruppe mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,001$), bei der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p < 0,001$) und bei der Gruppe im dekompensierten Stadium ($p = 0,000$) im Vergleich zur Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien. Ein weiterer signifikanter Unterschied mit höheren Werten im Vergleich zur Echokardiographie-Gruppe zeigten die Untersuchungen aus dem dekompensierten Stadium ($p = 0,050$). Vergleiche Abbildung 30.

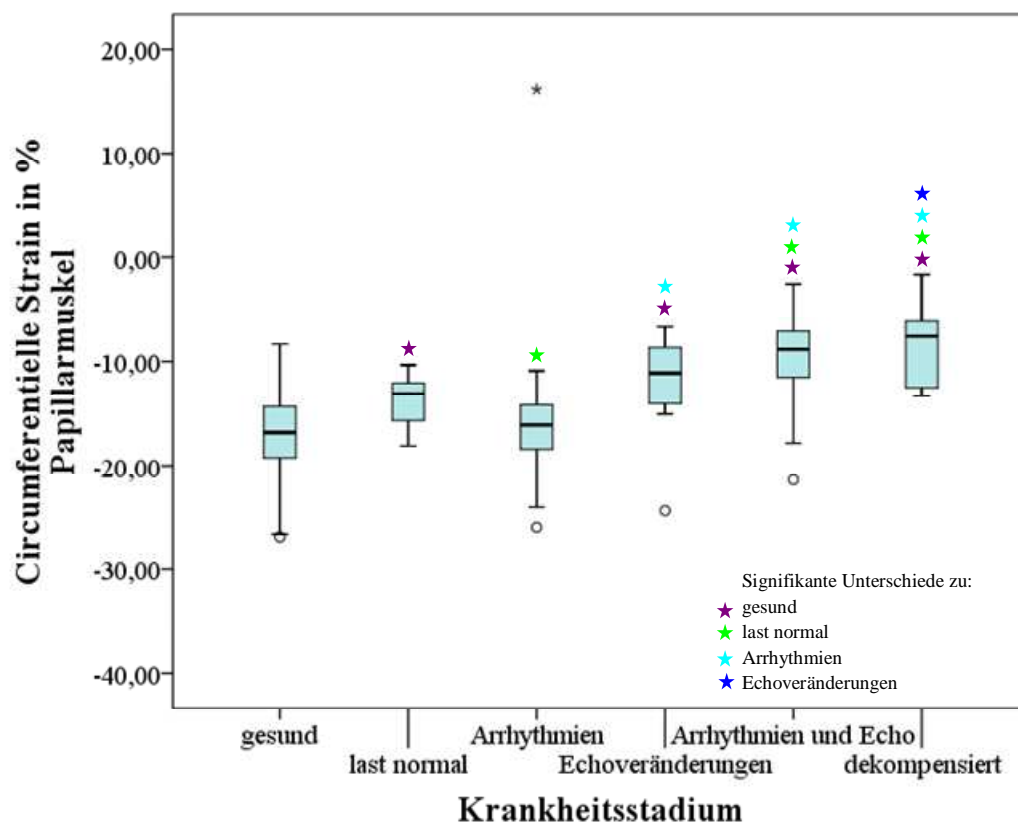


Abbildung 30: Darstellung der circumferentiellen Strain der Papillarmuskelebene in Prozent mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns.

5.3. Circumferentielle Strain auf der Ebene der Herzspitze

Die globale Analyse der apikalen Ebene ergab signifikante Unterschiede ($p <$

0,001) zwischen den verschiedenen Krankheitsstadien.

Paarweise einzeln betrachtet ergaben sich vergleichbar zu den anderen beiden Myokardebenen bei der apikalen Ebene jeweils im Vergleich zur gesunden Gruppe signifikant höhere Werte bei der Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen ($p = 0,026$), bei der Gruppe mit Arrhythmien und echokardiographischen Veränderungen ($p < 0,001$) und bei der dekompensierten Gruppe ($p < 0,001$). Des Weiteren zeigten sich im Vergleich zur „last normal“-Gruppe signifikant höhere Werte für die circumferentielle Strain bei der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,016$) und bei der Gruppe im dekompensierten Stadium ($p = 0,004$). Entsprechend zeigten sich signifikante Unterschiede zur Gruppe mit Arrhythmien bei der Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen ($p = 0,001$) und bei der Gruppe in Dekompensation ($p < 0,001$). Vergleiche Abbildung 31.

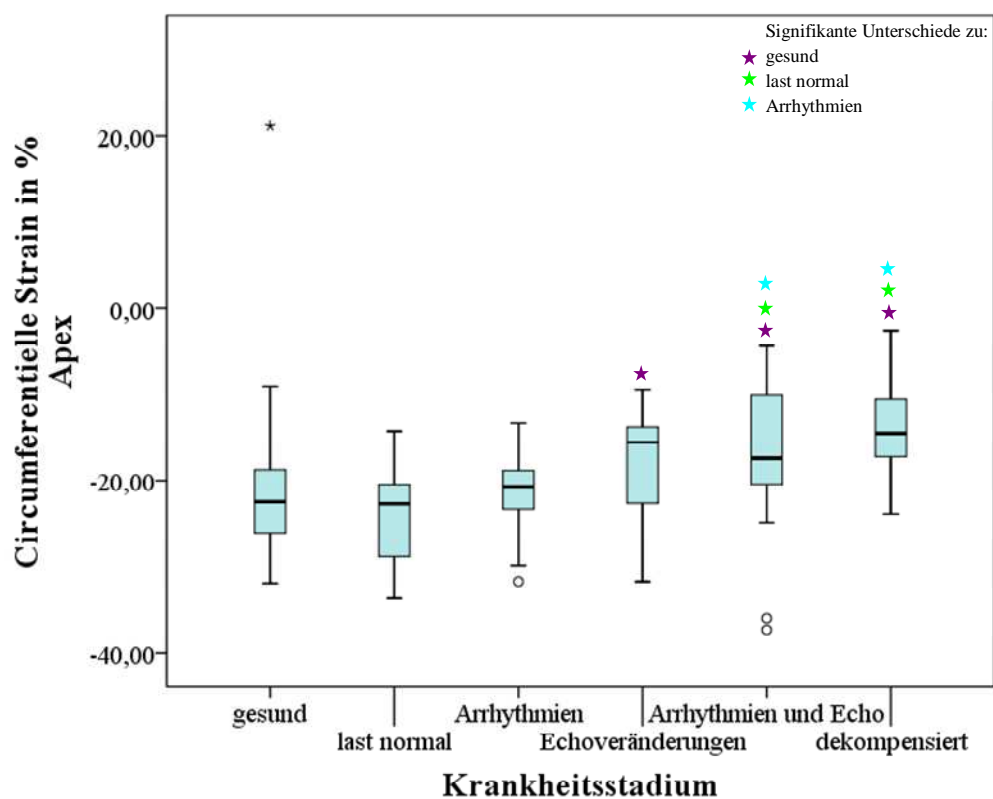


Abbildung 31: Darstellung der circumferentiellen Strain der apikalen Ebene in Prozent mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns.

5.4. Vergleich der circumferentiellen Strain der Myokardebenen

Abbildung 29, Abbildung 30 und Abbildung 31 zeigen, dass sich bei allen drei Myokardebenen höheren Strainwerte (geringere Verformung des Myokards) bei

Tieren mit echokardiographischen Veränderungen ergaben als zur Kontrollgruppe, zu „last normal“-Gruppe oder zur Gruppe mit Arrhythmien. Des Weiteren fiel vor allem bei der Mitralklappen- und der Papillarmuskelebene eine Tendenz zu höheren Strainwerten bei der „last normal“-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe oder der Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien auf. Bei der apikalen Ebene ist diese Tendenz kaum erkennbar.

Abbildung 32 zeigt den Vergleich der circumferentiellen Strain der verschiedenen Myokardebenen der Krankheitsstadien. Bei der gesunden Kontrollgruppe ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen allen drei Myokardebenen. Die Werte der Papillarmuskelebene ($p < 0,001$) und die der apikalen Ebene ($p < 0,001$) waren signifikant niedriger als die der Mitralklappenebene. Die Werte der apikalen Ebene ($p = 0,000$) wiederum niedriger als die der Papillarmuskelebene.

Bei der „last normal“-Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Papillarmuskelebene und der Mitralklappenebene. Die apikale Ebene ergab signifikant niedrigere Werte im Vergleich zur Mitralklappenebene ($p = 0,016$) und im Vergleich zur Papillarmuskelebene ($p = 0,031$).

Vergleichbar mit der Kontrollgruppe ergaben sich bei der Arrhythmiengruppe signifikante Unterschiede zwischen allen Myokardebenen. Die Werte der apikalen Ebene waren signifikant niedriger, als die der Mitralklappenebene ($p < 0,001$) und der Papillarmuskelebene ($p < 0,001$). Die circumferentielle Strain der Papillarmuskelebene ergab signifikant niedrigere Werte ($p = 0,018$) im Vergleich zur Mitralklappenebene.

Bei der zusammengefassten Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen zeigten sich signifikant niedrigere Werte der apikalen Ebene im Vergleich zur Mitralklappenebene ($p < 0,001$) und im Vergleich zur Papillarmuskelebene ($p < 0,001$). Der signifikante Unterschied zwischen der Mitralklappenebene und der Papillarmuskelebene ($p = 0,043$) war vergleichsweise gering.

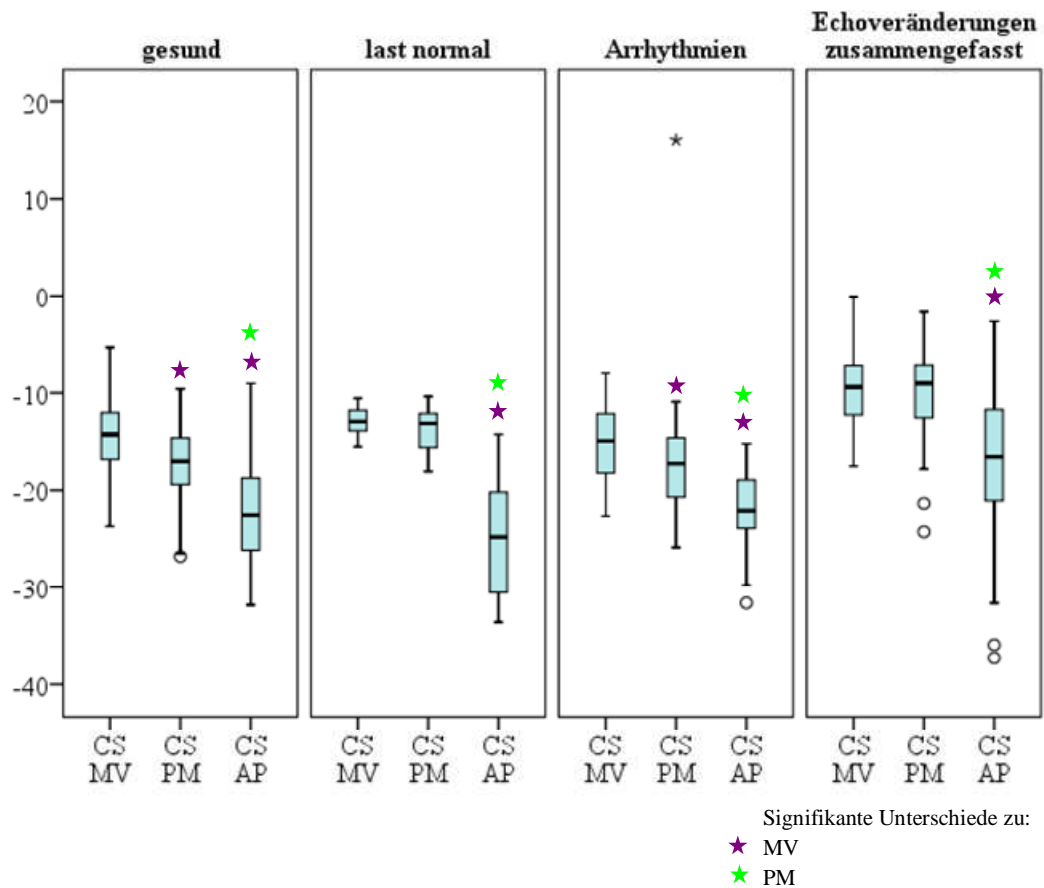


Abbildung 32: Vergleich der circumferentiellen Strain der verschiedenen Myokardebenen der Krankheitsstadien (Echoveränderungen zusammengefasst). X-Achse: CS MV = circumferentielle Strain der Mitralklappenebene, CS PM = circumferentielle Strain auf Höhe des Papillarmuskels, CS AP = circumferentielle Strain auf apikaler Ebene, Y-Achse: Werte für die circumferentielle Strain in Prozent.

Die Differenzen in Abbildung 33 und Abbildung 34 zeigen die tatsächlichen Unterschiede zwischen den Myokardebenen jeder Untersuchung eines Dobermanns. Negative Differenzen, das heißt Werte unterhalb der Nulllinie waren hinweisend auf geringere Werte der circumferentiellen Strain der Papillarmuskelebene im Bezug auf die Mitralklappenebene und geringere Werte der apikalen Ebene im Bezug auf die Papillarmuskelebene.

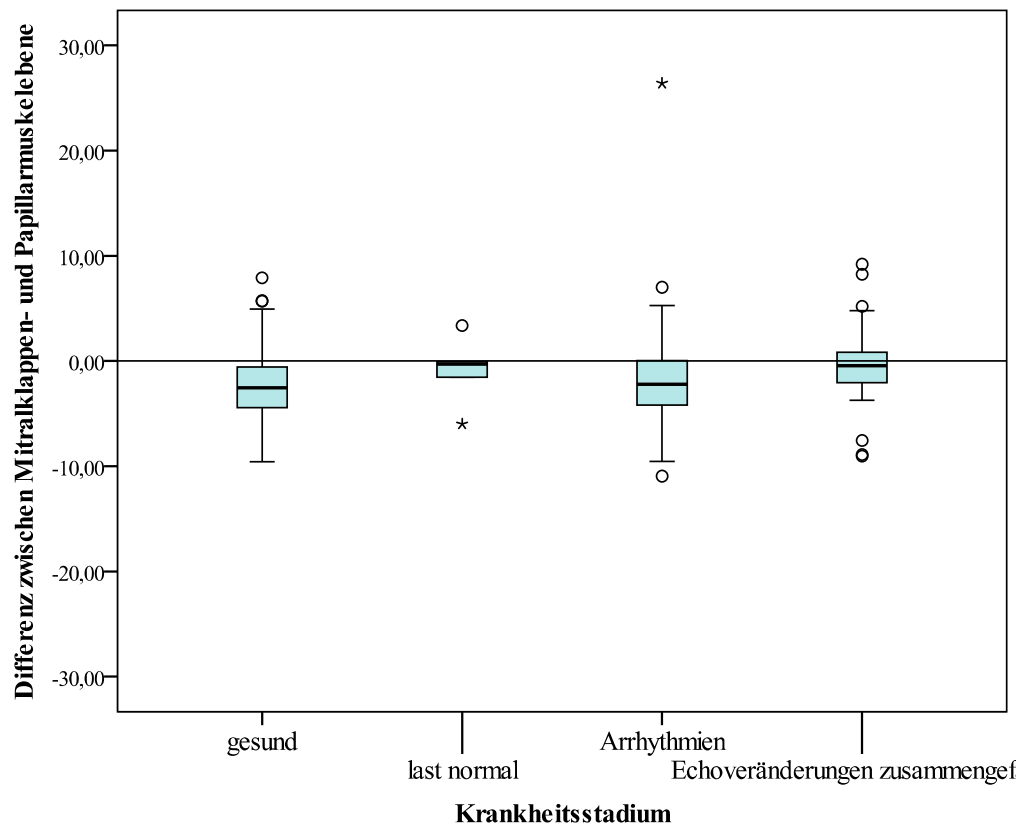


Abbildung 33: Darstellung der Differenz zwischen der Mitralklappen- und der Papillarmuskelebene.

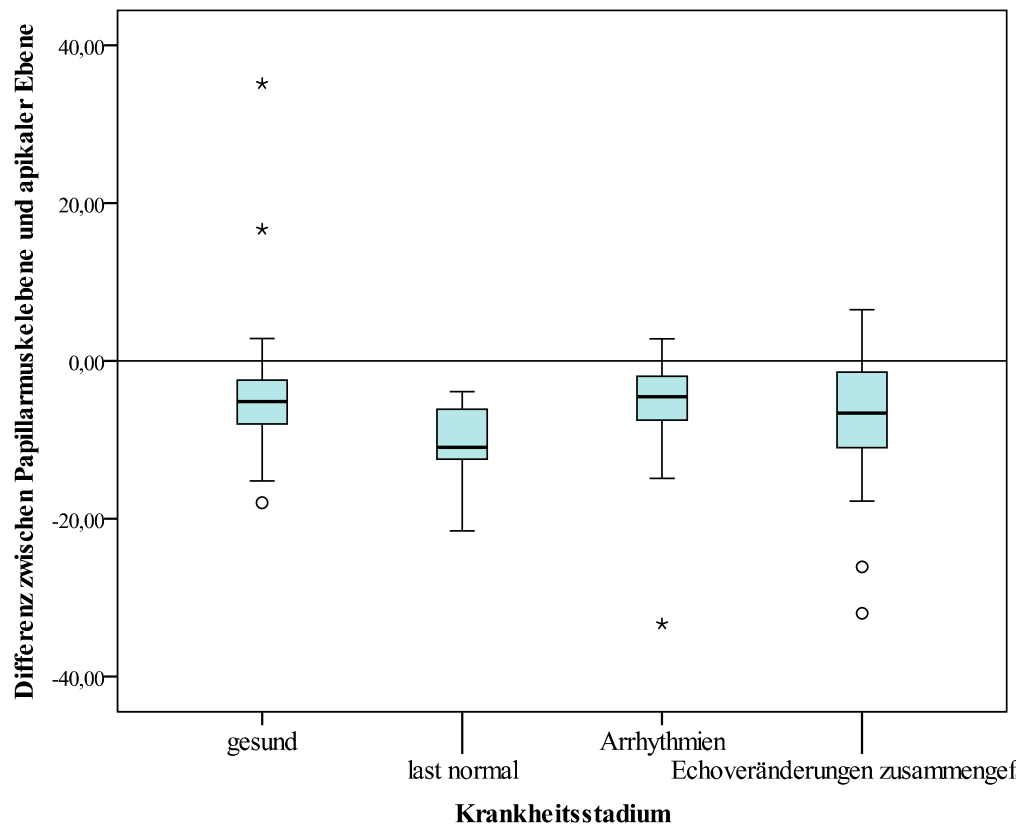


Abbildung 34: Darstellung der Differenz zwischen Papillarmuskelebene und apikaler Ebene.

Beide Abbildungen der Differenzen zeigen, dass die circumferentielle Strain tatsächlich von der Mitralklappenebene, über die Papillarmuskelebene zur apikalen Ebene hin abnahm. Bei der zusammengefassten Gruppe mit Echoveränderungen zeigte nahezu die Hälfte der Untersuchungen keine Abnahme der circumferentiellen Strain von der Mitralklappenebene zur Papillarmuskelebene. Dies ist in Abbildung 33 an der Lage des Medianwerts um den Nullwert zu erkennen.

5.5. Vergleich mit Referenzwerten

Die ermittelten Werte wurden mit Studien aus der Veterinärmedizin in den folgenden Box-Plot-Diagrammen verglichen. Die Diagramme wurden für die Rotation und die circumferentielle Strain der Papillarmuskelebene mit den Referenzwerten für Dobermänner nach (KELLER, 2007) und für die Rotation der Herzbasis, der Herzspitze und der Torsion mit den ermittelten Werten für gesunde Hunde nach (CHETBOUL et al., 2008) gegenüber gestellt.

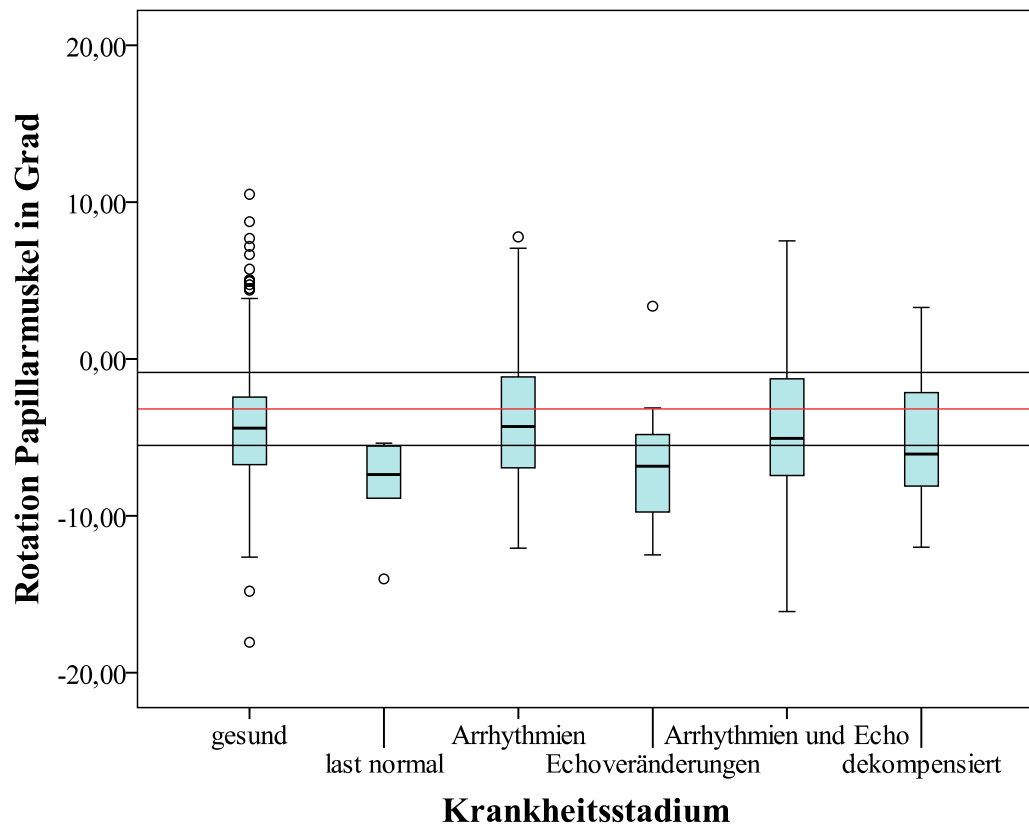


Abbildung 35: Darstellung der Rotation der Papillarmuskelebene in Grad mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns. Die Linien stellen Referenzwert \pm zweimal der Standardabweichung nach (KELLER, 2007) dar. Rote Linie = Mittelwert, schwarze Linien = Standardabweichung.

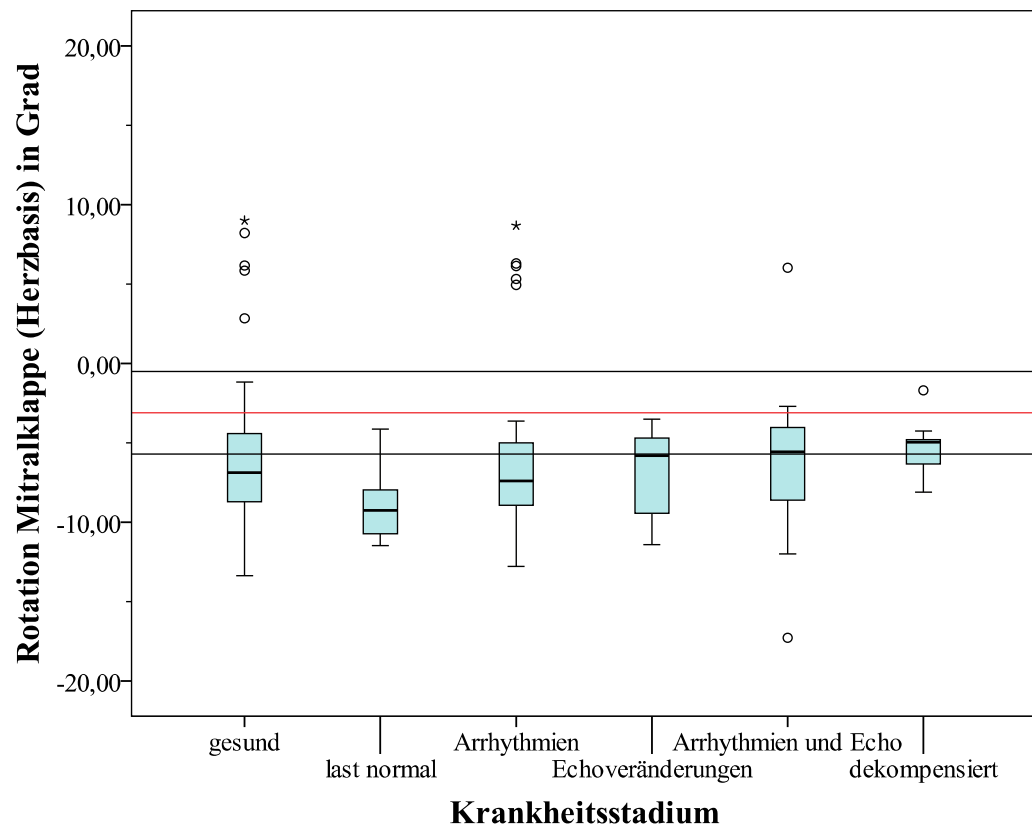


Abbildung 36: Darstellung der Rotation der Mitralklappenebene in Grad mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns. Die Linien stellen den Referenzwert \pm zweimal der Standardabweichung nach (CHETBOUL et al., 2008) dar. Rote Linie = Mittelwert, schwarze Linien = Standardabweichung.

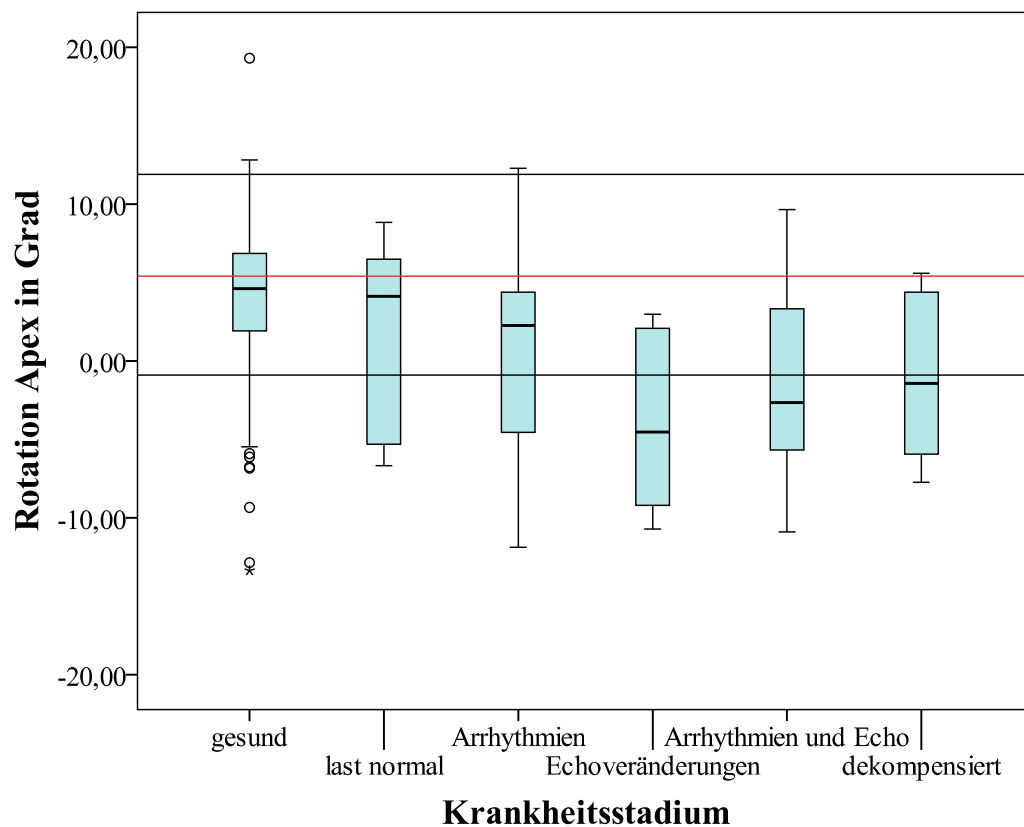


Abbildung 37: Darstellung der Rotation der Mitralklappenebene in Grad mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns. Die Linien stellen Referenzwert \pm zweimal der Standardabweichung nach (CHETBOUL et al., 2008) dar. Rote Linie = Mittelwert, schwarze Linien = Standardabweichung.

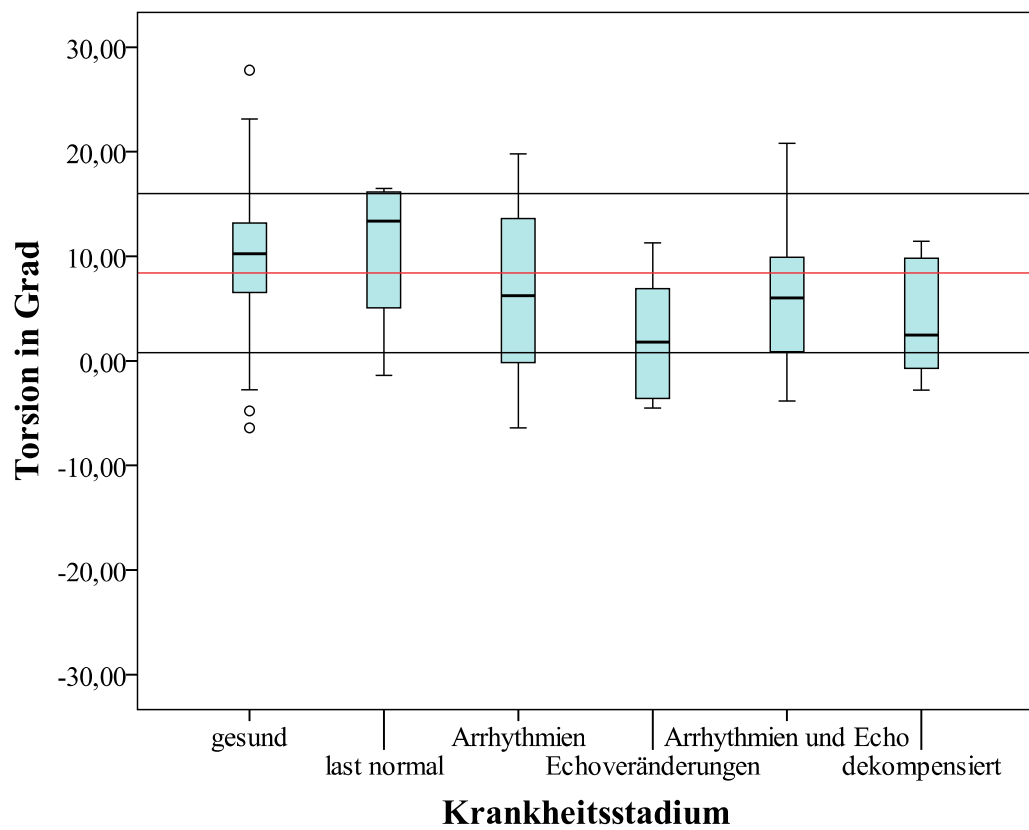


Abbildung 38: Darstellung der Torsion in Grad mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns. Die Linien stellen Referenzwert \pm zweimal der Standardabweichung nach (CHETBOUL et al., 2008) dar. Rote Linie = Mittelwert, schwarze Linien = Standardabweichung.

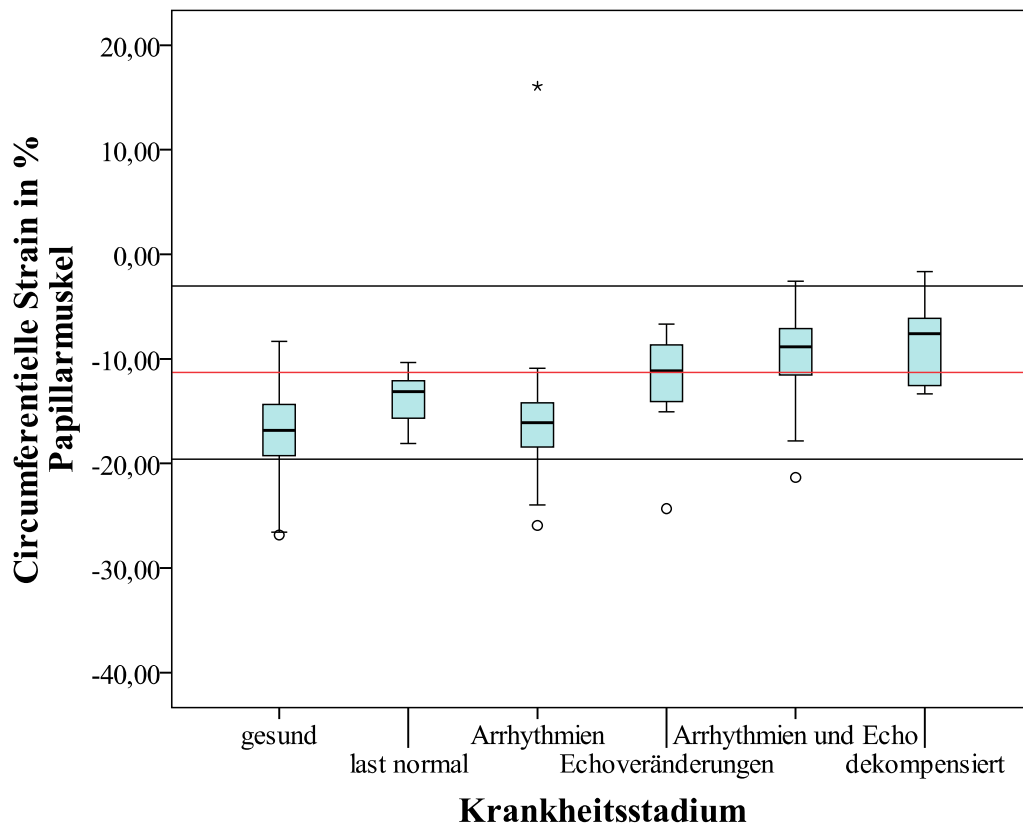


Abbildung 39: Darstellung der circumferentiellen Strain der Papillarmuskelebene in Grad mittels eines Box-Plots für die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie des Dobermanns. Die Linien stellen Referenzwert \pm zweimal der Standardabweichung nach (KELLER, 2007) dar. Rote Linie = Mittelwert, schwarze Linien = Standardabweichung.

6. Validierung der Methode

Für die Rotation, die Torsion und die circumferentielle Strain wurde zur Validierung die Intrareader- und die Interreader-Variabilität bestimmt. Im Folgenden wurden die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit der Methode aufgeführt.

6.1. Intrareader-Variabilität

Die Variationskoeffizienten, angegeben in Prozent, sind für die Intrareader-Variabilität der einzelnen Parameter in der folgenden Tabelle 9 wiedergegeben.

Tabelle 9: Variationskoeffizienten der Intrareader-Variabilität für die Rotation und die circumferentielle Strain (CS) der Mitralklappenebene (MV), der Papillarmuskelebene (PM) und der apikalen Ebene (AP).

Parameter	Variationskoeffizient (%)
Rotation MV	4,6
Rotation PM	15,5
Rotation AP	4,3
CS MV	2,6
CS PM	2,1
CS AP	3,4

Die Tabelle zeigt, dass die Wiederholbarkeit der Methode im Allgemeinen betrachtet gut war. Die Reproduzierbarkeit der Messungen der Rotation der Mitralklappenebene und der apikalen Ebene erzielten bessere Werte, als die der Papillarmuskelebene. Die Messungen der circumferentiellen Strain waren bei allen drei Ebenen sehr gut reproduzierbar.

6.2. Interreader-Variabilität

Die Tabelle 10 zeigt die Variationskoeffizienten für die Interreader-Variabilität der sechs gemessenen Parameter.

Tabelle 10: Variationskoeffizienten der Interreader-Variabilität für die Rotation und die circumferentielle Strain (CS) der Mitralklappenebene (MV), der Papillarmuskelebene (PM) und der apikalen Ebene (AP).

Parameter	Variationskoeffizient (%)
Rotation MV	7,9
Rotation PM	2,1
Rotation AP	4,1
CS MV	3,8
CS PM	2,8
CS AP	1,8

Alle Parameter zeigten eine gute Reproduzierbarkeit bei der Interreader-Variabilität. Auch hier zeigte sich wie bei der Intrareader-Variabilität eine bessere Wiederholbarkeit der Messungen der circumferentiellen Strain im Vergleich zu den Rotationsmessungen.

V. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluierung der kardialen Rotation, der Torsion und der circumferentiellen Strain, als ergänzende Messmethoden in der Diagnostik der Kardiomyopathie des Dobermanns. Alle Untersuchungen wurden mittels Speckle Tracking unter der Verwendung von EchoPac® 2D-Strain durchgeführt. Diese Methode wurde bereits in zahlreichen humanmedizinischen Studien im Vergleich zu Goldstandardmethoden, wie der Sonomikrometrie und MRT, validiert und hinsichtlich verschiedener Kriterien untersucht (RADEMAKERS et al., 1992; BUCHALTER et al., 1994; HELLE-VALLE et al., 2005; NOTOMI et al., 2005b; SHAW et al., 2008; NAKATANI, 2011). In der Veterinärmedizin gibt es einige Studien mit zum Teil geringeren Fallzahlen an vor allem gesunden Probanden vornehmlich verschiedener Hunderassen, die sich mit der kardialen Rotation, der Torsion und der circumferentiellen Strain befasst haben (KELLER, 2007; CHETBOUL et al., 2008).

Nach unseren Erkenntnissen, handelte es sich bei der hier vorliegenden Arbeit, um die erste Untersuchung der kardialen Rotation, der Torsion und der circumferentiellen Strain unter Klinikbedingungen an einer großen Population von Dobermännern zur Diagnostik der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns. Die durchgeführte Studie befasste sich mit Untersuchungen sowohl an gesunden, als auch an erkrankten Dobermännern im Zeitraum von Mai 2007 bis einschließlich April 2011. Die Studienpopulation betrug in diesem Zeitraum bereits über 400 Dobermänner. Die Einteilung der Dobermänner in der hier vorliegenden Arbeit erfolgte vergleichbar mit bereits durchgeführten Studien an Dobermännern und wurde von einem Diplomate für Kardiologie des American und European College for Veterinary Medicine überprüft (WESS et al., 2010a; WESS et al., 2010b; WESS et al., 2010c)

Die Anzahl der untersuchten Dobermänner der durchgeführten Studie umfasste 180 Dobermänner mit insgesamt 247 Untersuchungen. Die vergleichbar geringe Fallzahl im Bezug auf die gesamte Dobermannpopulation kam zum einen durch die Einschlusskriterien, zum anderen durch weitere beeinflussende Faktoren zustande. Untersuchungen von Tieren, die zwar die Einschlusskriterien erfüllten wurden nicht in die Studie aufgenommen, wenn zum Beispiel die Bildqualität

unzureichend für ein optimales Tracking war. Wie bereits Keller et al., 2007 beschrieben hatte, beeinflussten Bewegungsartefakte wie starkes Hecheln die Qualität der akquirierten Bilder. Weitere Faktoren waren Überlagerungen des Myokards durch Lungengewebe oder eine nicht vollständig aufgenommene Kurzachse des linken Ventrikels mit fehlenden Myokardanteilen am Bildrand, was ebenfalls ein schlechtes Tracking zur Folge hatte. Des Weiteren wurden nur Untersuchungen mit einem vollständigen Zyklus und erkennbarem Sinusrhythmus verwendet. Untersuchungen von Tieren, deren Zyklen eine schlechte Qualität des EKGs oder Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder ventrikuläre Extrasystolen aufwiesen, wurden ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen. Es ist nicht bekannt wie sich Rhythmusstörungen auf die Rotation, die Torsion und die circumferentielle Strain auswirken. Ein Problem bei der korrekten Positionierung des Schallkopfes, stellte auch der bei Dobermännern sehr tiefe Brustkorb dar, wodurch die anatomische Lage des Herzens steiler wird, als zum Beispiel bei kleineren Hunderassen mit weniger tiefem Thorax. Eine weitere Limitation stellten hohe Herzfrequenzen dar, wie sie bei tiermedizinischen Patienten häufig vorkommen. Höhere Herzfrequenzen verursachen größere Unterschiede von Bild zu Bild, was das Trackingergebnis verschlechtern kann (INGUL et al., 2005; KELLER, 2007b).

Die Hypothese der hier vorgelegten Arbeit war, ob vergleichbar mit Studien aus der Humanmedizin (BUCHALTER et al., 1994; SUTHERLAND et al., 2004; HELLE-VALLE et al., 2005; YU et al., 2007; YONEYAMA et al., 2008; DANDEL et al., 2009) bei Hunden, die an der DoCM erkrankt waren und echokardiographische Veränderungen aufwiesen sowohl die kardiale Rotation, als auch die Torsion und die circumferentielle Strain, auf Grund der systolischen Dysfunktion, schlechtere Werte aufweisen würden als eine gesunde Kontrollgruppe. Des Weiteren wurde vermutet, dass die neuen Messmethoden zu einer frühzeitigeren Diagnostik der DoCM in subklinischen Stadien beitragen könnten.

1. Alters-, Geschlechts- und Gewichtsverteilung

Das Gewicht der Dobermänner in der hier vorgelegten Arbeit entsprach den physiologischen Werten bei Dobermännern. Das ermittelte durchschnittliche Gewicht entsprach bereits durchgeführten Studien (SIMAK, 2008; BUTZ, 2010;

MÄURER, 2010).

Die Altersverteilung ist vergleichbar mit anderen Studien (BUTZ, 2010; WESS et al., 2010b). So befanden sich in der Altersgruppe mit Hunden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung jünger als zwei Jahre waren, nur Untersuchungen gesunder Hunde. Erst im Alter ab 4 Jahren ließen sich auch in dieser Analyse zunehmend Untersuchungen in den verschiedenen Krankheitsstadien feststellen.

In der Gesamtzahl der untersuchten Dobermänner lag im Bezug auf das Geschlecht eine weitgehend homogene Verteilung vor. Die Ergebnisse waren mit denen aus anderen Studien vergleichbar (SIMAK, 2008; MÄURER, 2010; WESS et al., 2010b). Die Studie zeigte, dass in den Krankheitsstadien mit Echoveränderungen mehr Untersuchungen männlicher Tiere und im Krankheitsstadium mit Rhythmusstörungen hauptsächlich weibliche Dobermänner vertreten waren. Dies könnte durch die unterschiedliche Verlaufsform bei männlichen und weiblichen Tieren erklärt werden, die auch schon in anderen Analysen gezeigt werden konnte (WESS et al., 2010b).

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Fallzahlen waren in bestimmten Krankheitsstadien sehr gering, wodurch eine ausreichende Interpretation sehr schwierig wurde, da einzelne Hunde eine stärkere Auswirkung auf die Verteilung zeigen konnten.

2. Bildrate und Herzfrequenz

Die Mittel- und Medianwerte für die Bildrate lagen für die gesunde Kontrollgruppe, die „last normal“-Gruppe und die Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien bei allen drei Myokardebenen bei über 100 bps. Abbildung 19, Abbildung 20 und Abbildung 21 zeigen, dass vor allem die Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen niedrigere Medianwerte unter 100 bps für die Bildrate aufwiesen als die Kontrollgruppe, die „last normal“-Gruppe oder die Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien. Die Kontrollgruppe und auch die „last normal“-Gruppe wiesen vor allem bei der Mitralklappenebene und der apikalen Ebene bei nahezu allen Untersuchungen identische Bildraten auf. Die Papillarmuskelebene zeigte bei allen Gruppen eine größere Streuung der Werte. Zwischen den Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen konnten bei allen drei Myokardebenen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Vor allem bei Hunden mit echokardiographischen Veränderungen war häufig ein größeres Schallfenster notwendig, um den bereits dilatierten linken Ventrikel aufnehmen zu können. Dies führte in der Regel zu einer Reduktion der Bildrate, welche aus technischen Gründen und zugunsten der Bildqualität nicht nachjustiert werden konnte.

Die Herzfrequenzen unterschieden sich im Median nur geringfügig innerhalb der Krankheitsstadien und zwischen allen Myokardebenen. Wie in Abbildung 22, Abbildung 23 und Abbildung 24 dargestellt, zeigte sich bei allen untersuchten Myokardebenen abhängig von der Anzahl der Untersuchungen pro Krankheitsstadium eine große Streuung. Die „last normal“-Gruppe wies tendenziell etwas höhere Herzfrequenzen auf, als die Kontrollgruppe, die Gruppe mit Arrhythmien, die Gruppe mit Echoveränderungen und die Gruppe mit sowohl Arrhythmien und echokardiographischen Veränderungen.

Schwankungen bezüglich der Herzfrequenz waren sehr stark abhängig von der Compliance des Tieres während der Untersuchung. Sehr nervöse Tiere hatten in der Regel höhere Herzfrequenzen im Vergleich zu sehr entspannten Tieren. Des Weiteren hatte die Zyklusauswahl auf Grund der respiratorischen Sinusarrhythmie bei einigen Patienten einen entscheidenden Einfluss auf die Analyse und Evaluierung der Herzfrequenz.

3. Rotation, Drehverhalten und Torsion

Die Betrachtung der Rotation, der Torsion und des Drehverhaltens wurde zur Verdeutlichung bestimmter Aspekte getrennt. Besonderheiten der verschiedenen Myokardebenen sollten hierbei hervorgehoben werden. Die folgende Abbildung 40 zeigt die Rotationskurven der Herzbasis (links) im Vergleich zur Herzspitze (rechts) nach optimalem Trackingergebnis. Die Kurven beginnen jeweils mit einem kleinen Peak in die gegenläufige Richtung. Danach bilden sie den für die Messungen entscheidenden Peak entweder in den negativen Messbereich für die Herzbasis oder in den positiven Bereich für die Herzspitze.

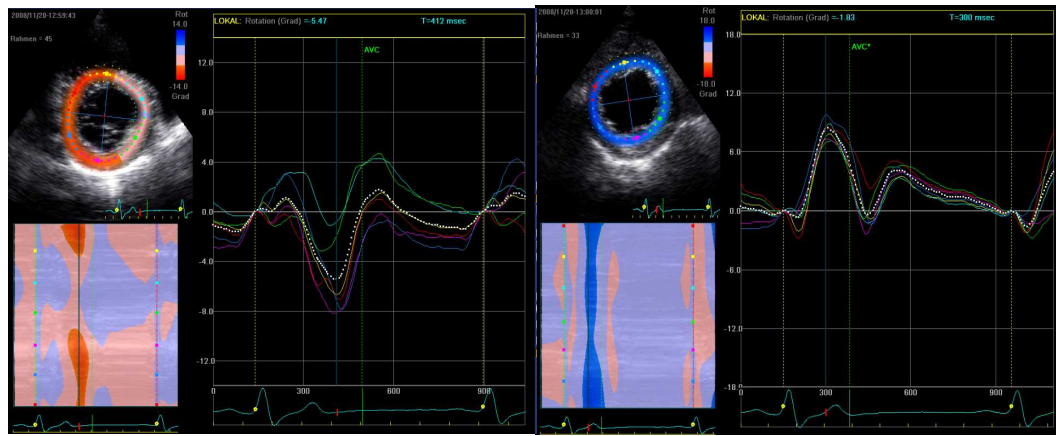


Abbildung 40: Darstellung der Rotationskurven eines Dobermanns nach optimalem Trackingergebnis. Einzelsegmentkurven sind in verschiedenen Farben dargestellt. Die Globalkurve erscheint weiß, gepunktet. Im linken oberen Bereich des jeweiligen Bildausschnitts ist die Kurzachse inklusive der ROI dargestellt. Links: Rotationskurve der Mitralklappenebene mit negativem Peak der Rotation vor dem Aortenklappenschluss. Rechts: Rotationskurve der apikalen Ebene mit positivem Peak vor dem Aortenklappenschluss. AVC = Aortenklappenschluss

3.1. Rotation der Mitralklappe (basale Rotation)

Die Rotation auf Höhe der Herzbasis weist bei Erwachsenen und Hunden eine Drehung im Uhrzeigersinn auf. Dies konnte durch zahlreiche Studien aus der Human- und der Veterinärmedizin gezeigt und bewiesen werden (STREETER et al., 1969; INGELS et al., 1989; HELLE-VALLE et al., 2005; CHETBOUL et al., 2008). Bei den in dieser Studie analysierten Untersuchungen von Dobermännern lagen alle Mittelwerte und auch die Spannweiten für alle Krankheitsstadien im negativen Bereich und zeigten demnach eine Drehung im Uhrzeigersinn.

Einige Hunde zeigten vor allem in der Kontrollgruppe und im okkulten Krankheitsstadium mit ausschließlich Rhythmusstörungen positive Rotationswerte. Die Drehung gegen den Uhrzeigersinn konnte im Gegensatz zu Studien in der Humanmedizin bei diesen Tieren nicht durch das Alter erklärt werden. Dort wurde vom Säuglingsalter über die Kindheit bis hin zu Heranwachsenden eine gegenläufige Rotation (gegen den Uhrzeigersinn) der Herzbasis festgestellt (NOTOMI et al., 2006a; AL-NAAMI, 2010). Bei diesen fünf Dobermännern handelte es sich um adulte Tiere verschiedenen Alters, ein Hund mit 2,5 Jahren, 2 Tiere mit nahezu 10 Jahren und jeweils ein Dobermann mit 5 – 6 und 3 – 4 Jahren. Bei zwei der Dobermänner aus der Kontrollgruppe zeigten sich bei den Untersuchungen im Jahr zuvor normale bzw. bei einem knapp negative (normale) Werte. Bei einem weiteren Dobermann der fünf „Ausreißer“

konnte in weiteren drei Folgeuntersuchungen die Zugehörigkeit in die Kontrollgruppe bestätigt werden. Für alle anderen dieser Gruppe, die positive Rotationswerte aufwiesen, waren zum Zeitpunkt der Datenanalyse keine Folgeuntersuchungen zu verzeichnen, um Rückschlüsse über eine weitere Einteilung zu ziehen.

Vier der fünf Untersuchungen von Hunden im okkulten Stadium mit Rhythmusstörungen mit positiven Rotationswerten stammten als Folgeuntersuchungen von ein und demselben Dobermann. Dieser Hund entwickelte zu einem späteren Zeitpunkt noch zusätzlich echokardiographische Veränderungen. Hieraus folgte eine starke Beeinflussung der Analyse der Rotation der Herzbasis für dieses Krankheitsstadium.

Eine Erklärung für die umgekehrte Drehrichtung auf Höhe der Herzbasis könnte ein vorliegender Myokardschaden gewesen sein. Wie von (NAKATANI, 2011) beschrieben verlaufen die Myokardfasern des Subepikards in linksdrehender Richtung und verursachen dadurch eine Drehung der Herzbasis im Uhrzeigersinn und eine Drehung der Herzspitze gegen den Uhrzeigersinn. Die Fasern des Subendokards verlaufen im Gegensatz dazu in rechtsdrehender Richtung und resultieren in einer Drehung der Herzbasis gegen den Uhrzeigersinn und in einer Drehung der Herzspitze mit dem Uhrzeigersinn.

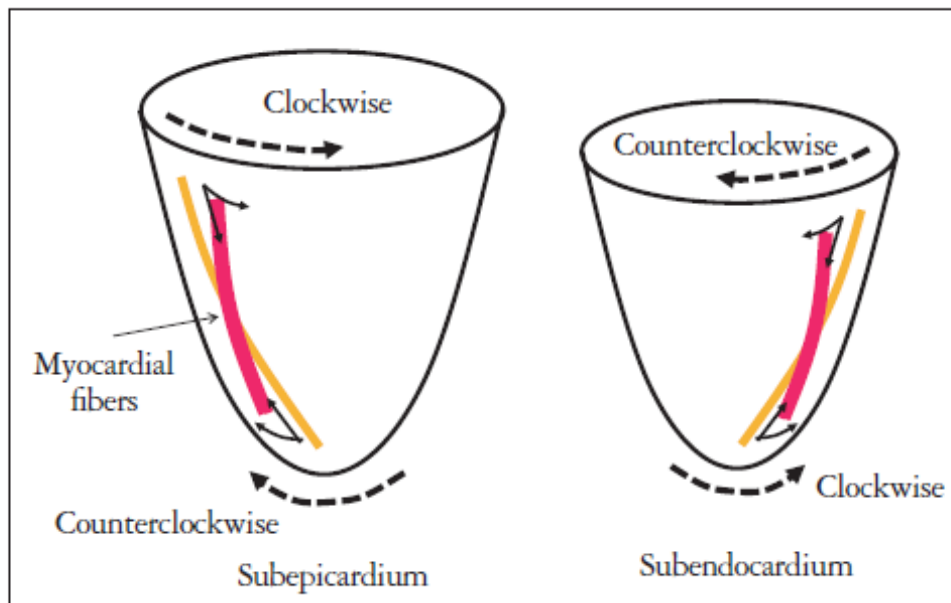


Abbildung 41: Darstellung der Entstehung der Drehrichtungen der Herzbasis und der Herzspitze nach (NAKATANI, 2011).

Die vorherrschende Drehrichtung der jeweiligen Myokardebene kommt wie beschrieben durch den größeren Rotationsradius des Subepikards zustande. Dysfunktionen des Subepikards könnten dazu geführt haben, dass die Drehrichtung des Subendokards zum Tragen kam und in einer gegen den Uhrzeigersinn gerichteten Rotation messbar wurde.

Die Segmente der verschiedenen Myokardebenen rotieren unterschiedlich stark. Es konnte gezeigt werden, dass das inferiore Segment signifikant weiter drehte, als das gegenüberliegende anteriore Segment (GUSTAFSSON et al., 2009). In der hier vorliegenden Arbeit wurde die globale Kurve, die sich aus sechs Segmenten der jeweiligen Myokardebene zusammensetzte, zur Analyse der Rotation herangezogen. Starke Unterschiede der einzelnen Segmente, die physiologisch bestanden, durch subepikardiale Dysfunktion oder durch mangelhafte Bildakquirierung hervorgerufen wurden, könnten die globale Kurve stark beeinflusst und möglicherweise daraus resultierende positive Rotationswerte hervorgebracht haben.

In zahlreichen Studien konnte sowohl beim Menschen als auch innerhalb experimenteller Untersuchungen bei Hunden gezeigt werden, dass es durch eine systolische Dysfunktion zu einer Verminderung der Rotation kommt (RADEMAKERS et al., 1992; DONG et al., 1999; HELLE-VALLE et al., 2005).

Beim okkulten Krankheitsstadium mit Arrhythmien und echokardiographischen Veränderungen zeigte einer der „Ausreißer“ eine deutlich stärkere Rotationsbewegung mit dem Uhrzeigersinn als die anderen Hunde dieses Krankheitsstadiums. Dies war eine unerwartet starke Rotationsbewegung, da dieser Hund anhand der konventionellen Parameter deutliche Anzeichen für eine Dilatation des linken Ventrikels aufwies. Bei einer Folgeuntersuchung konnte eine geringere Rotation der Mitralklappenebene gemessen werden. Auswirkungen eines möglichen Frank-Starling-Mechanismus auf die Rotation sind unklar. Es gibt Untersuchungen, bei denen die Rotation bei einer gesteigerten Vorlast zunimmt und bei einer gesteigerten Nachlast abnimmt (DONG et al., 1999; NAKATANI, 2011). Die Untersuchung eines Hundes im dekompenzierten Stadium der Erkrankung entsprach den eigentlichen Erwartungen einer geringen Rotationsbewegung. Dieser Dobermann wies hochgradige Veränderungen der konventionellen Parameter im Sinne einer Dilatativen Kardiomyopathie auf.

Abbildung 25 zeigt im paarweisen Vergleich geringfügig signifikante Unterschiede der „last normal“-Gruppe zu der Gruppe mit Arrhythmien, der Gruppe mit Arrhythmien und echokardiographischen Veränderungen und der Gruppe im dekompenzierten Stadium. Des Weiteren zeigt sich im Box-Plot eine Verschiebung der Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zwischen diesen beiden Gruppen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Die vergleichsweise niedrigeren Werte der „last normal“-Gruppe könnte bei einzelnen Tieren als Hinweis auf eine bevorstehende Entwicklung einer DoCM hinweisen. Durch die geringe Fallzahl können hier lediglich Vermutungen angestellt werden. Die Ermittlung eines medizinisch und klinisch relevanten Cut-off Wertes war bei der Datenlage, das heißt der starken Streuung der Werte für die Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsstadien nicht sinnvoll.

3.2. Rotation Papillarmuskelebene

Die hier vorgelegte Arbeit war nach unseren Erkenntnissen, neben der Referenzwerterstellung von (KELLER, 2007), eine der ersten Studien, die auch die Evaluierung der Papillarmuskelebene genauer betrachtet hat. Diese Myokardebene bot vergleichbar zur Mitralklappenebene eine genaue Definition der Schallkopfposition, nämlich auf Höhe der Papillarmuskeln. Im Gegensatz hierzu fehlten genaue Angaben für die apikale Ebene, worauf später noch eingegangen wird. In den meisten Studien wurde die Schnittebene der Herzspitze

als Ebene im apikalen Lumen ohne sichtbaren Papillarmuskel definiert (NOTOMI et al., 2005b).

Die in dieser Studie analysierten Messwerte der Papillarmuskelebene zeigten, wie in Abbildung 26 erkennbar, zahlreiche abweichende Werte in verschiedenen Krankheitsstadien. Im Unterschied zur Mitralklappenebene reichten die Spannweiten der Box-Plots bei der Kontrollgruppe, bei den okkulten Stadien mit nur Arrhythmien und Arrhythmien und echokardiographischen Veränderungen und im dekompensierten Stadium über die Nulllinie hinaus. Bei der Kontrollgruppe kann die starke Streuung bis in den positiven Messbereich durch die zahlreichen Ausreißer erklärt werden. Im Bezug auf das Rotationsverhalten war die Betrachtung der Papillarmuskelebene von großer Bedeutung. Bei dieser Myokardebene wiesen viele Untersuchungen verschiedene Drehrichtungen auf. Es gab Untersuchungen, bei denen während der Systole zwei Peaks in entgegengesetzte Richtungen oder wellenförmige Kurven auftraten, was die Vermutung nahe legte, dass bei vielen Dobermännern auf diesem Level die Umkehrung der Drehrichtung stattfindet. Im Folgenden sind die Abbildung 42 und Abbildung 43 zur Veranschaulichung verschiedener Rotationsmuster der Papillarmuskelebene dargestellt.

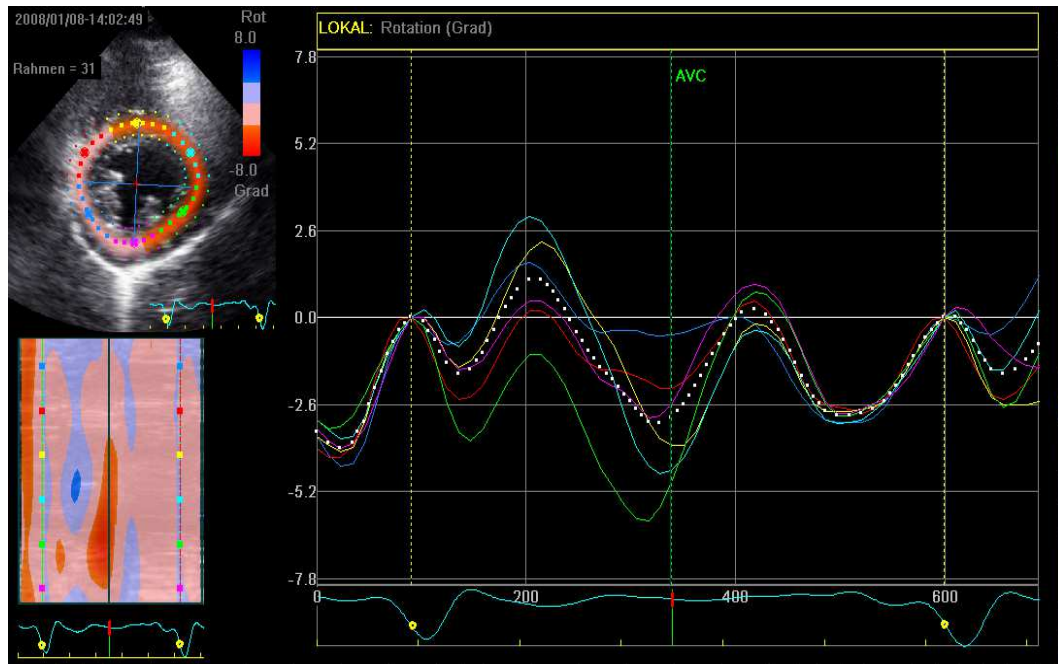


Abbildung 42: Beispiel für eine Kurve auf Höhe der Papillarmuskelebene. Alle Kurven der Myokardsegmente (in verschiedenen Farben dargestellt) und die globale Kurve (weiß, gepunktet) zeigten über den gesamten Zyklus einen wellenförmigen Verlauf. AVC = Aortenklappenschluss.

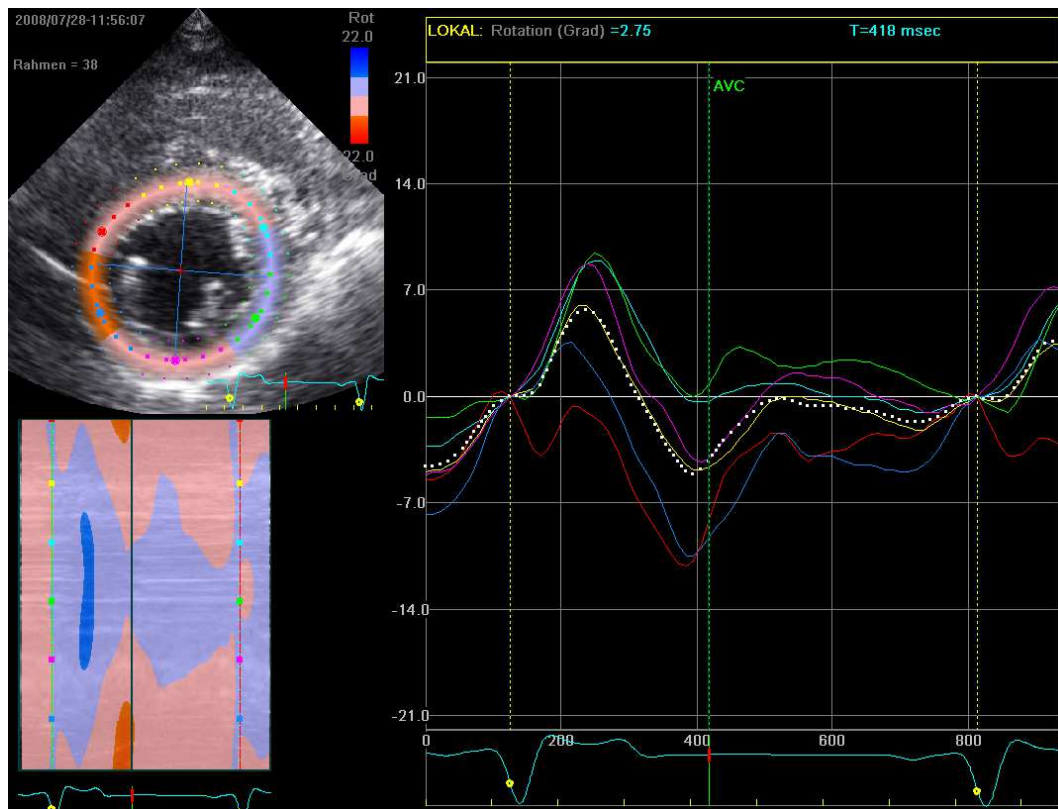


Abbildung 43: Beispiel für eine Kurve auf Höhe des Papillarmuskels. Die globale Kurve (weiß, gepunktet) zeigte während der Systole zwei Peaks in deren Verlauf. AVC = Aortenklappenschluss.

Die „last normal“-Gruppe und die Gruppe mit Echoveränderungen zeigten signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die niedrigeren Werte der „last normal“-Gruppe deuten bei Einzeltieren möglicherweise auf eine Entstehung echokardiographischer Veränderungen hin, da sich diese Gruppe aus Tieren zusammensetzt, sie entweder Arrhythmien oder Echoveränderungen entwickeln. Die Ermittlung eines medizinisch und klinisch relevanten Cut-off Wertes war bei der Datenlage, das heißt der starken Streuung der Werte für die Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsstadien nicht sinnvoll.

3.3. Rotation auf der Ebene der Herzspitze (apikale Rotation)

Die apikale Rotation zeigte bei den analysierten Daten eine sehr starke Streuung in den dargestellten Box-Plots aller Krankheitsstadien. Vergleichbar mit der Papillarmuskelebene reichten die Box-Plots über die Nulllinie als Anzeichen verschiedener Drehrichtungen innerhalb eines Krankheitsstadiums hinaus. Alle Krankheitsstadien, ausschließlich der „last normal“-Gruppe, zeigten signifikant geringere Rotationswerte als die Kontrollgruppe. Die Ermittlung eines medizinisch und klinisch relevanten Cut-off Wertes war bei der Datenlage, das heißt der starken

Streuung der Werte für die Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsstadien nicht sinnvoll.

Bei Tieren mit sehr niedrigen Rotationswerten sollte dennoch eine frühzeitigere Kontrolluntersuchung in Betracht gezogen werden, da diese möglicherweise unter dem Verdacht stehen eine DoCM zu entwickeln.

Für die apikale Rotation gab es vermutlich viele beeinflussende Faktoren. Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, wurde die apikale Ebene als ventrikuläres Lumen ohne sichtbare Papillarmuskeln definiert (NOTOMI et al., 2005b). Werte für die Rotation der Herzspitze variierten abhängig von der gewählten apikalen Schnittebene in verschiedenen Studien sehr stark. Humanmedizinische Studien haben mittels MRT gezeigt, dass die kardiale Rotation auf einer mittleren ventrikulären Ebene geringer ist und in Richtung Apex zunimmt. Dies konnte sowohl bei gesunden als auch bei kranken Probanden festgestellt werden. (HENSON et al., 2000; LORENZ et al., 2000; SANDSTEDT et al., 2002). Bei unterschiedlicher Schallkopfpositionierung und einem dadurch resultierenden schrägen Anschallwinkel wird das Myokard des linken Ventrikels auf apikaler Ebene über- oder unterschätzt, da es an einer weiter basal gelegenen Stelle geschnitten wird (VAN DALEN et al., 2008). Höhere Werte für die apikale Rotation lassen sich möglicherweise auf die Aufnahmetechnik zurückführen, bei der die apikale Ebene sehr weit distal im linken Ventrikel gewählt wurde (GIBBONS KROEGER et al., 1993; HELLE-VALLE et al., 2005). Bei einer Studie aus der Humanmedizin wurden beim Vorliegen einer Dilatativen Kardiomyopathie zum Teil ebenfalls umgekehrte Drehrichtungen beschrieben. Hierbei wurde die gegenläufige Rotation der Herzspitze als Marker für den Schweregrad und den Fortschritt der Erkrankung gewertet. Die Beschreibung dieses Phänomens korrelierte sehr gut mit der Größe, das heißt der Dilatation des linken Ventrikels (POPESCU et al., 2009).

Die hier aufgeführten Untersuchungen ergaben durch Messwerte unterhalb der Nulllinie (negativer Messbereich), ebenfalls eine umgekehrte apikale Rotation. Eine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung, vergleichbar zu der Studie aus der Humanmedizin schien hier nicht zulässig, da es ebenfalls eine große Anzahl an Untersuchungen aus der gesunden Kontrollgruppe gab, die ebenfalls eine umgekehrte apikale Rotation aufwiesen. Die umgekehrte Drehrichtung der Herzspitze und die Tatsache, dass die verschiedenen Krankheitsstadien nicht

unterscheidbar waren, lässt sich möglicherweise darauf zurückführen, dass es keine einheitlichen Vorgaben bei der Akquirierung der Ultraschallbilder, wie es bei der Aufnahme auf Höhe der Herzbasis der Fall ist, gibt. Bei der sich an die Bildakquirierung anschließende Offline-Datenanalyse war nicht nachvollziehbar, mit welcher Schallkopfposition die entsprechenden Ultraschallbilder aufgenommen worden sind. Zahlreiche Autoren hatten deshalb die Wichtigkeit der korrekten und einheitlichen Erstellung der Bilder postuliert (HELLE-VALLE et al., 2005; SHAW et al., 2008; VAN DALEN et al., 2008; SCHWARZWALD et al., 2009).

Die Schallkopfposition, die zunehmenden Rotationswerte von weiter proximal gelegenen Schnittebenen zur Herzspitze hin und der erwähnte mögliche Einfluss kranker Hunde konnten primär ursächlich für die starke Streuung innerhalb eines Krankheitsstadiums, die Überlappungen zwischen den verschiedenen Krankheitsstadien und die verschiedenen Drehrichtungen in der hier vorliegenden Arbeit sein. Jede Schnittebene unterhalb der Papillarmuskeln konnte als apikale Region definiert werden. Der linke Ventrikel ist beim Dobermann häufig sehr lang gestreckt und bietet demnach viele apikale Schnittebenen bei der echokardiographischen Untersuchung. Eine sehr weit proximal gewählte Schnittebene unterhalb der Papillarmuskelebene konnte demnach bereits ein anderes Drehverhalten aufweisen als eine weiter distal aufgenommene Schnittebene. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit bestand ebenfalls im Zusammenhang mit der korrekten Schallkopfpositionierung. Liegt nun die apikale Schnittebene eher proximal, kann sie sich möglicherweise bereits auf dem Level der Rotationsumkehr befinden, wie bereits im Abschnitt der Papillarmuskelebene erläutert wurde.

3.4. Drehverhalten

Erstmals wurde in der vorliegenden Studie das Rotationsverhalten genauer untersucht. Es wurden sowohl die Herzbasis, als auch die Herzspitze gesondert betrachtet. Des Weiteren wurde bei Untersuchungen, bei denen Messungen von beiden Ebenen vorhanden waren, das Drehverhalten im Gesamten analysiert.

Innerhalb der verschiedenen Krankheitsstadien war das Drehverhalten auf Höhe der Mitralklappenebene größtenteils normal, das heißt mit negativen Rotationswerten. Auffallend war ein Anteil von 16,7 % an Untersuchungen

innerhalb des okkulten Stadiums mit Arrhythmien, bei denen sich eine umgekehrte Rotation, mit positiven Messwerten und demnach einer Drehung gegen den Uhrzeigersinn, zeigte. Wie bereits im Abschnitt über die Rotation der Mitralklappenebene erwähnt wurde, konnten zum Beispiel bei den fünf Tieren der Kontrollgruppe keine Besonderheiten hinsichtlich des Alters festgestellt werden. Auch eine erneute Überprüfung der Aufnahmen und des Trackings ergaben keine weiteren Aufschlüsse über mögliche Ursachen.

Die Analyse der apikalen Ebene wies durch zahlreiche „Falschdreher“ auf eine stärkere Beeinflussung verschiedener Faktoren, hin. Bei der gesunden Kontrollgruppe wiesen 85,7 % der Untersuchungen ein normales Drehverhalten auf. Bis hin zu den Untersuchungen von Tieren mit echokardiographischen Veränderungen sinkt die Zahl der Untersuchungen mit korrekter Rotation, bzw. steigt die Zahl der Untersuchungen mit abnormalem Drehverhalten auf ca. 50 %. Ein Grund hierfür könnte eine Umkehr der apikalen Rotation als Marker für den Schweregrad der Dilatativen Kardiomyopathie gewesen sein (POPESCU et al., 2009).

Bei der gesamten Betrachtung des Drehverhaltens wurden nur Untersuchungen herangezogen, bei denen beide Myokardebenen messbar waren. 80 % der Untersuchungen gesunder Hunde zeigte ein korrektes Drehverhalten, mit einer basalen Rotation mit dem Uhrzeigersinn und einer apikalen Rotation gegen den Uhrzeigersinn. In allen Krankheitsstadien zeigten sich bei der apikalen Rotation mehr „Falschdreher“ als bei der basalen Rotation. Vergleichbar mit der Analyse der apikalen Rotation reduzierte sich die Anzahl mit richtigem Drehverhalten bei Untersuchungen von Tieren mit echokardiographischen Veränderungen auf ca. 50 %. Im Gegensatz hierzu zeigten nahezu alle Untersuchungen von Hunden mit echokardiographischen Veränderungen bei der Analyse der Herzbasis ein korrektes Drehverhalten. Bei der Betrachtung des Drehverhaltens waren deutlich mehr Probleme bei der apikalen als bei der basalen Rotation zu verzeichnen.

Durch die Reduktion der Rotation bei fortschreitender systolischer Dysfunktion war zu erwarten, dass sich die verschiedenen Krankheitsstadien, sowohl bei der Herzbasis, als auch bei der Herzspitze deutlich von einander unterscheiden. In der hier vorliegenden Studie konnten keine medizinisch sinnvollen Unterschiede zwischen den verschiedenen Krankheitsstadien aufgezeigt werden. Durch die Streuung der Rotationsmesswerte überlappten die verschiedenen

Krankheitsstadien sehr stark. Ein Grund dafür, dass die Werte in den Stadien nicht unterscheidbar waren, könnte die zum Teil sehr geringe Fallzahl in einigen der Krankheitsstadien gewesen sein.

Hunde experimenteller Studien zeigten unter Einfluss von Dobutamin (positiv inotrope Wirkung) eine Zunahme der Rotation (RADEMAKERS et al., 1992; HELLE-VALLE et al., 2005). Anhand des Studienprotokolls und bestehenden Prämedikationen durch überweisende Tierärzte bekamen Dobermänner mit echokardiographischen Veränderungen im Sinne einer Dilatativen Kardiomyopathie positiv inotrope Medikamente, wie zum Beispiel Pimobendan (Phosphodiesterase-III-Hemmer). Die Wirkung der Medikamente könnte vergleichbar mit den experimentellen Studien zu einer Zunahme der Rotationsbewegung der erkrankten Hunde und somit zu einer Verfälschung der Werte, geführt haben.

Myokardschäden, wie zum Beispiel myokardiale Ischämie, haben Einfluss auf das Rotationsverhalten. Humanmedizinische Untersuchungen an Patienten mit diastolischer Dysfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden zeigten interessante Ergebnisse. In einem sehr frühen Stadium einer diastolischen Dysfunktion ergaben sich höhere Werte für die Rotation als bei den gesunden Studienteilnehmern. Danach kam es nach progressiver Abnahme zu einer so genannten „Pseudo-Normalisation“ der gemessenen Rotationswerten und folgenden restriktiven Verlauf (PARK et al., 2008; NAKATANI, 2011).

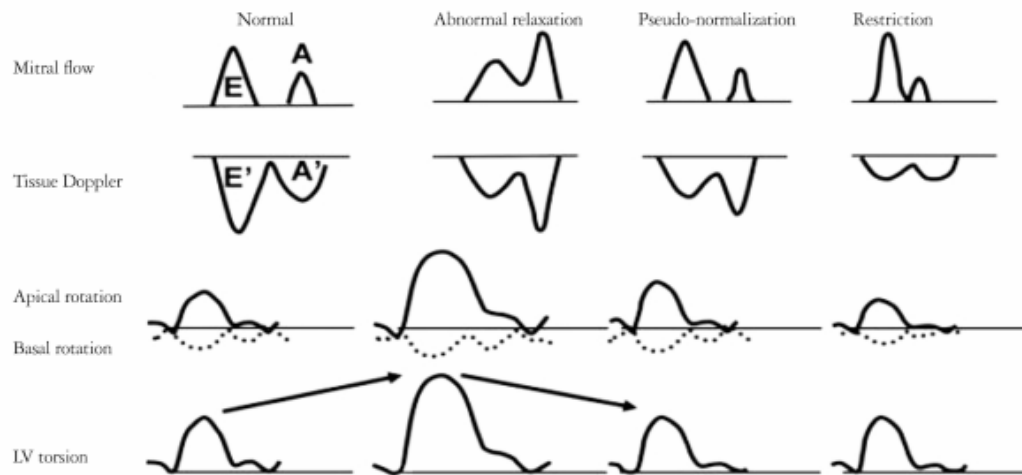


Abbildung 44: Darstellung des Mitralklappeneinflusses, der Gewebedopplerkurven, der apikalen und basalen Rotation und der Torsion nach (PARK et al., 2008). Die Pfeile zeigen die Steigerung und erneute Reduktion im Verlauf. E = Peak-Geschwindigkeit der frühdiastolischen Füllung, A = Peak-Geschwindigkeit der spätdiastolischen Füllung, E' = Peak-Gewebegeschwindigkeit in der Frühdiastole, A' = Peak-Gewebegeschwindigkeit der späten Diastole.

Myokardschäden und die veränderte Rotation könnten in der durchgeführten Studie ebenfalls zu dem Phänomen der abnormalen Relaxation und einer „Pseudo-Normalisation“ in frühen Krankheitsstadien geführt haben. Vor allem zwischen der Kontrollgruppe, der „last normal“-Gruppe und möglicherweise der Gruppe von Hunden im okkulten Stadium mit Arrhythmien konnte dies zum Tragen gekommen sein, da vor allem die „last normal“-Gruppe eine Tendenz zu negativeren Rotationswerten zeigte.

3.5. Torsion

Die Torsion (angegeben in Grad) wird definiert als die Differenz zwischen apikaler und basaler linksventrikulärer Rotation (angegeben in Grad) (NOTOMI et al., 2005b; NOTOMI et al., 2006b). Die Rotation und die Torsion werden hauptsächlich von drei Faktoren beeinflusst: 1) Der Grad der Kontraktion und der Relaxation des Myokards. 2) Das Gleichgewicht der Kontraktion zwischen Subepikard und Subendokard. 3) Der Orientierung der myokardialen Fasern (NAKATANI, 2011). Die genaue Definition der Bildfenster für die Darstellung der Apex und der Basis ist sehr wichtig, um die Varianz der Torsionsberechnung zu reduzieren (SHAW et al., 2008). Diese Unterschiede im Ausmaß der systolischen Torsion sind sehr stark abhängig von der gewählten Ebene der Kurzachse (NOTOMI et al., 2005b).

In der vorliegenden Studie konnten bei der Berechnung und Analyse der Torsion im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant niedrigere Torsionswerte bei den Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen festgestellt werden. Dieses Ergebnis entspricht den Resultaten von Studien aus der Humanmedizin, bei denen die Torsion bei Patienten mit einer Dilatativen Kardiomyopathie oder mit ischämischen Veränderungen des Myokards reduziert war (HELLE-VALLE et al., 2005; POPESCU et al., 2009). Die Ermittlung eines medizinisch und klinisch relevanten Cut-off Wertes war bei der Datenlage, das heißt der starken Streuung der Werte für die Unterscheidung der verschiedenen Krankheitsstadien nicht sinnvoll. Niedrige Torsionswerte könnten aber dennoch hinweisend auf das Vorliegen einer DoCM sein und sollten bei einzelnen Dobermännern frühzeitigere Kontrolluntersuchungen nach sich ziehen.

4. Circumferentielle Strain

Die Evaluierung und Erforschung der circumferentiellen Strain als Parameter in der Diagnostik kardiologischer Erkrankungen steht in der Human- und in der Veterinärmedizin noch ganz am Anfang. Für die Beurteilung und den Vergleich von Ergebnissen gab es demnach nur vereinzelte Studien (KELLER, 2007; SCHWARZWALD et al., 2009). Die Messung der Strain ist ein sensitiver Indikator für subklinische Krankheiten wie zum Beispiel eine Ischämie des Myokards, arteriellen Hochdruck, isolierte Mitralklappenregurgitation und nicht-ischämische Kardiomyopathien. Sie findet ebenfalls Anwendung in der Einschätzung von Schädigungen des Myokards nach einem Infarkt und in der Vorhersage über die Folgen bei Patienten im Herzversagen (SUTHERLAND et al., 2004; YU et al., 2007; DANDEL et al., 2009).

Die evaluierten Ergebnisse der circumferentiellen Strain der verschiedenen Myokardebenen standen in direktem Zusammenhang mit den Messungen der Rotation. Die Strainkurven ergaben sich zusammen mit den Kurven für die jeweilige Rotation, aus demselben Trackingvorgang. Demzufolge kamen vermutlich die beeinflussenden Faktoren der Rotationsmessungen auch bei der Messung der circumferentiellen Strain zum Tragen.

4.1. Circumferentielle Strain der Myokardebenen

Die Abbildung 29 und die Abbildung 30 zur Darstellung der circumferentiellen Strain der Mitralklappen- und der Papillarmuskelebene zeigten eine ähnliche

Verteilung der Werte in den verschiedenen Krankheitsstadien. Die Werte für die Kontrollgruppe, die „last normal“-Gruppe und Untersuchungen von Tieren im okkulten Stadium mit Arrhythmien wiesen bei der Mitralklappenebene ähnliche Messwerte auf, die eine Unterscheidung dieser Krankheitsstadien bei der momentanen Datenlage unmöglich macht. Zu beachten war die jeweils geringe Fallzahl in der „last normal“-Gruppe. Die Untersuchungen von Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen zeigten größtenteils signifikante Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe, der „last normal“-Gruppe und der Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien. Demnach kann die Tendenz der Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen zu niedrigeren Messwerten für die circumferentielle Strain (das heißt eine geringere Verformung des Myokards) als Hinweis für das Vorliegen einer DoCM gesehen werden. Dennoch konnte auf Grund der starken Streuung auch hier keine klinisch sinnvolle Grenze gezogen werden, um bestimmte Krankheitsstadien zu unterscheiden. Ein möglicher Cut-off Wert, der sich anhand des Box-Plots vermutlich um minus zehn bis minus zwölf Prozent einpendeln dürfte, muss nach Behebung bereits besprochener Probleme bei der Bildakquirierung und der Datenerhebung nochmals analysiert und neu bewertet werden. Vergleichbar mit der Mitralklappenebene, können auch bei der Papillarmuskelebene signifikant niedrigere Strainwerte bei den Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und der Gruppe mit Arrhythmien festgestellt werden. Hinzu kommt, dass die „last normal“-Gruppe ebenfalls signifikant niedrigere Werte aufweist als die Kontrollgruppe. Auch hier dürfte sich ein möglicher Cut-off Wert anhand des Box-Plots bei ungefähr minus zehn bis minus zwölf ansiedeln. Auf Grund der Streuung der Daten konnte kein klinisch sinnvoller Cut-off Wert bestimmt werden. Die Veränderungen bei der „last normal“-Gruppe mit niedrigeren Strainwerten sollte als Hinweis auf die Entwicklung einer DoCM gesehen werden. Die Tendenz für niedrigere Strainwerte bei Hunden mit echokardiographischen Veränderungen stand in Korrelation zu humanmedizinischen Untersuchungen der circumferentiellen Strain. Bei linksventrikulärer Dysfunktion war die circumferentielle Strain in den Segmenten, die sich abnormal kontrahierten niedriger als in den entsprechenden intakten Segmenten. Dies war bei allen myokardialen Ebenen der Fall. In der Literatur wurde beschrieben, dass auf allen myokardialen Ebenen, sowohl für den Apex als auch für die Herzbasis, die circumferentielle Strain signifikant niedriger ist als bei

den entsprechenden Segmenten der gesunden Probanden (LEITMAN et al., 2010). In der hier vorliegenden Untersuchung waren die Unterschiede zwischen den einzelnen Krankheitsstadien bei Betrachtung der apikalen Ebene undeutlicher als bei den anderen beiden Myokardebenen. Dies könnte auf die dargestellten Probleme und beeinflussenden Faktoren für die apikale Ebene zurückzuführen sein, wie sie im Abschnitt über die Rotation bereits beschrieben wurden. Dennoch konnten signifikante Unterschiede aller Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Zu der „last normal“-Gruppe und der Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien konnten lediglich signifikante Unterschiede bei der Gruppe mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen und der Gruppe im dekompensierten Stadium der Erkrankung aufgezeigt werden. Bei der apikalen Ebene könnte sich ein möglicher Cut-off Wert im Bereich von minus 20 Prozent bewegen. Im Vergleich zu den anderen Myokardebenen war auf Grund der Datenlage das Ziehen einer klinisch sinnvollen Grenze nicht möglich. Die hier vorliegenden Ergebnisse können jedoch bei Einzeltieren als Anlass für frühzeitigere Kontrolluntersuchungen genommen werden. Für die Erstellung eines klinisch anwendbaren Referenzbereichs fehlen ausreichende Fallzahlen in allen Krankheitsstadien und eine einheitliche Methodik bei der Datenakquirierung.

4.2. Vergleich der circumferentiellen Strain der Myokardebenen

In Anlehnung an neuere Untersuchungen, die sich mit der circumferentiellen und longitudinalen Strain in drei Myokardebenen befassten, wurde die circumferentielle Strain ebenfalls vergleichend für die Herzbasis, für die Papillarmuskelebene und für die Herzspitze dargestellt.

Laut Literatur war bei gesunden Probanden in allen myokardialen Ebenen die apikale circumferentielle Strain am höchsten und die basale circumferentielle Strain am niedrigsten. Die höchste circumferentielle Strain wurde im Endokard gemessen, die niedrigste im Epikard (ADAMU et al., 2009; LEITMAN et al., 2010).

Für die statistische Auswertung wurden die Hunde mit echokardiographischen Veränderungen zusammengefasst. Das Box-Plot Diagramm (Abbildung 32) ergab eine Darstellung über alle ermittelten Werte unabhängig von den Untersuchungen einzelner Tiere. Aus diesem Grund wurden Differenzen zwischen der

Mitralklappen- und der Papillarmuskelebene und zwischen der Papillarmuskelebene und der apikalen Ebene gebildet. Die daraus resultierenden Abbildungen (Abbildung 33 und Abbildung 34) spiegelten das Verhältnis der Myokardebenen der Untersuchung eines einzelnen Hundes wieder.

Bei den gesunden Dobermännern und den Untersuchungen aus der Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien zeigten die Box-Plots eine Überlappung der Spannweiten. Dennoch ist eine Zunahme der circumferentiellen Strain von der Mitralklappen-, über die Papillarmuskelebene bis hin zur apikalen Ebene feststellbar. Bei der gebildeten Differenz zwischen der Herzbasis und der Papillarmuskelebene ergab sich bei 75 % der Untersuchungen einzelner Tiere eine tatsächliche Zunahme der circumferentiellen Strain. Bei der Differenz zwischen Papillarmuskelebene und Herzspitze von über 75 % der Untersuchungen. Bei der gesunden Kontrollgruppe ergaben sich hieraus ähnliche Ergebnisse wie in der Humanmedizin beschrieben.

Die Abbildung 32 zeigt die Strainwerte der verschiedenen Myokardebenen verteilt auf die verschiedenen Krankheitsstadien im Vergleich. Bei allen Krankheitsstadien konnte gezeigt werden, dass die apikale Ebene signifikant höhere Strainwerte (das heißt eine stärkere Verformung des Myokards) aufweist. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe und der Gruppe mit Arrhythmien ergab die Analyse der „last normal“-Gruppe und der Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen keine Zunahme der Verformung des Myokards zwischen der Herzbasis und der Papillarmuskelebene. Die Differenzen aus den Einzeltieruntersuchungen zeigten zumindest bei der „last normal“-Gruppe eine Steigerung, wohingegen die beiden Ebenen bei den Untersuchungen von Dobermännern mit echokardiographischen Veränderungen zum Teil äquivalent waren oder sogar eine Abnahme der circumferentiellen Strain zwischen Herzbasis und Papillarmuskelebene aufdeckten.

Bei Tieren mit echokardiographischen Veränderungen kam es zu einer Reduktion der circumferentiellen Strain (Verformung). Da Tiere in der „last normal“-Gruppe ähnliche Veränderungen zeigten, könnte dies möglicherweise als frühzeitiger Marker für die Entwicklung echokardiographischer Veränderungen angesehen werden. Um diese Aussage zu bestärken, sollten Studien mit größerer Fallzahl in Betracht gezogen werden.

5. Vergleich mit Referenzwerten

Die ermittelten Daten für die Rotation der verschiedenen Myokardebenen, der Torsion und der circumferentiellen Strain der Papillarmuskelebene wurden bereits durchgeführten Untersuchungen gegenübergestellt und mit diesen verglichen. Der erstellte Referenzwert für die Rotation für Dobermänner auf Höhe der Papillarmuskelebene wurde an 38 Hunden untersucht und lag bei -3,19 Grad +/- einer Standardabweichung von 1,16 Grad (KELLER, 2007). Beim Vergleich mit den Rotationswerten der vorliegenden Studie waren zunächst die Ergebnisse der Kontrollgruppe von Bedeutung. Die Abbildung 35 im Ergebnisteil zeigte, dass ca. 40 % unterhalb des Referenzbereichs lagen. Eine ähnliche Verteilung ergab sich bei den Untersuchungen der Tiere mit Arrhythmien, denen mit Arrhythmien und echokardiographischen Auffälligkeiten und den Untersuchungen von Dobermännern im dekompenzierten Stadium. Bei der „last normal“-Gruppe lagen nahezu alle Untersuchungen direkt unterhalb des Referenzbereichs. Bei der Gruppe mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen lagen ca. 60 % der gemessenen Werte unterhalb des Referenzbereichs.

In Anlehnung an die Studie von Park et al., und bei der Annahme der Richtigkeit des ermittelten Referenzwerts könnte eine mögliche Pseudo-Normalisation als Erklärung dienen (PARK et al., 2008). Bei der okkulten Gruppe mit Arrhythmien und Echoveränderungen könnten Hunde mit vielen Rhythmusstörungen, aber nur geringgradigen echokardiographischen Veränderungen, die Werte vergleichbar zur Gruppe mit ausschließlich Arrhythmien beeinflusst haben. Des Weiteren muss in Betracht gezogen werden, dass der bestehende Referenzwert von KELLER (2007) neu angepasst werden sollte, da es sich um eine deutlich geringere Anzahl an Messungen handelte. Dort wurden Untersuchungen von 38 Dobermännern zur Erstellung des Referenzbereichs herangezogen. Wohingegen in der vorliegenden Studie 137 gesunde Dobermänner untersucht wurden.

Des Weiteren wurden in der Referenzwertstudie hier aufgetretene Vermutungen nicht berücksichtigt. Wie bereits erwähnt liegt die Änderung der Drehrichtung zwischen Apex und Basis, je nach Faserverlauf vermutlich im Bereich der Papillarmuskelebene. Mit diesem Hintergrund erschien die Erstellung von Referenzwerten als sehr fehleranfällig und ungeeignet.

Die aufgeführten Referenzwerte für die Rotation der Mitralklappenebene, der

apikalen Ebene und der Torsion wurden bei verschiedenen Hunderassen erstellt. Der ermittelte Wert für die apikale Rotation lag bei 5,4 Grad +/- einer Standardabweichung von 3,2 Grad. Die basale Rotation lag bei -3,1 Grad +/- einer Standardabweichung von 1,3 Grad. Der Referenzwert für die berechnete Torsion lag bei 8,4 Grad +/- einer Standardabweichung von 3,8 Grad (CHETBOUL et al., 2008).

Die meisten Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wiesen auf Höhe der Herzbasis eine stärkere Rotationsbewegung im Vergleich zu der oben aufgeführten Studie auf. 75 % der Untersuchungen der Kontrollgruppe zeigten höhere Rotationswerte mit dem Uhrzeigersinn als der Referenzwert. Ungefähr 60 % lagen sogar unterhalb des Referenzbereichs. Selbst die Untersuchungen von Tieren in den verschiedenen Krankheitsstadien hatten ein stärkeres Rotationsvermögen als die Hunde in der zu vergleichenden Studie.

Bei der apikalen Rotation lagen die Messwerte der Kontrollgruppe größtenteils im Referenzbereich von Chetboul et al. und nur ein geringer Anteil von ca. 10 % darunter. Bei der „last normal“-Gruppe lagen über 60 % der Untersuchungen unterhalb des Referenzwerts und ca. 35 % unterhalb des Referenzbereichs. Bei den Untersuchungen von Dobermännern im okkulten Stadium mit Arrhythmien lagen sogar über 75 % der Untersuchungen unterhalb des Referenzwerts und nahezu 40 % der Untersuchungen unter dem Referenzbereich. Bei der Gruppe mit ausschließlich echokardiographischen Veränderungen könnten 60 % der Untersuchungen durch den angegebenen Referenzbereich als krankhaft verändert ermittelt werden. Bei den drei Krankheitsstadien mit echokardiographischen Veränderungen lag tendenziell ein Großteil der gemessenen Werte unterhalb des Referenzbereichs und unterhalb der Nulllinie im negativen Messbereich.

Bei der Torsion korrelierten die ermittelten Werte bei der Kontrollgruppe gut mit dem angegebenen Referenzwertbereich. Da jedoch bei den anderen Krankheitsstadien ebenfalls viele Untersuchungen im Referenzbereich lagen, konnte dieser hier keine Anwendung finden. In der Referenzwertstudie wurden nur Untersuchungen von Tieren herangezogen, die ein korrektes Drehverhalten aufwiesen (CHETBOUL et al., 2008), was den Vergleich mit den hier aufgeführten Ergebnissen erheblich beeinträchtigt.

Eine weitere Limitation für den Vergleich der Werte von Chetboul et al. mit den

ermittelten Werten der vorliegenden Arbeit war die geringe Fallzahl von nur 35 Hunden im Gegensatz zu den hier verwendeten 137 Dobermännern. Ein weiteres Problem war, dass in der Referenzwertstudie von CHETBOUL et al. (2008) verschiedene Rassen untersucht wurden. Da möglicherweise Unterschiede zwischen Rassen bestehen können, kann dies einen Vergleich zusätzlich erschweren. Wie bereits bei der Einzelbetrachtung der verschiedenen Myokardebenen und der Torsion erwähnt, führten die unterschiedlichen Drehrichtungen zu deutlichen Problemen bei der Ermittlung der Rotations- und Torsionswerte. Des Weiteren standen die Daten unter Einfluss verschiedener Faktoren, die berücksichtigt werden müssten, bevor ein Vergleich sinnvoll erscheint.

Zum Vergleich der circumferentiellen Strain wurde der Referenzwert von -11,3 Prozent \pm einer Standardabweichung von zweimal 4,14 herangezogen (KELLER, 2007). 75 % der Untersuchungen der Tiere aus der Kontrollgruppe lagen im Referenzbereich, aber nahezu alle Untersuchungen lagen unterhalb des Referenzwerts. Dies deutet darauf hin, dass Referenzbereich niedriger anzusiedeln wäre. In der Gruppe mit Arrhythmien ergab sich eine ähnliche Verteilung der Werte wie bei der Kontrollgruppe. Alle Untersuchungen der „last normal“-Gruppe lagen im Referenzbereich, aber auch unter dem Mittelwert nach KELLER (2007). Untersuchungen von Tieren aus den drei Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen lagen im Referenzbereich, aber tendenziell oberhalb des Mittelwerts. Bei einer Korrektur des Referenzbereichs nach unten könnten diese Gruppen als krankhaft erkannt werden. Auf Grund der Limitationen der hier vorliegenden Studie wurde von der Erstellung eines neuen Referenzbereichs abgesehen.

6. Validierung der Methode

Die Validierung der Methode war hinsichtlich der aufgetretenen Schwierigkeiten ein wichtiger Aspekt in der Ermittlung möglicher Fehlerquellen. Für jeden analysierten Parameter wurde die Intrareader- und die Interreader- Variabilität ermittelt. Auf Grund des Studiendesigns und der Durchführung der Studie unter Klinikbedingungen, wodurch mehrere Untersucher zum Einsatz kamen, war eine Ermittlung der Intraobserver- und Interobserver-Variabilität nicht möglich. Die ermittelten Variabilitäten konnten jedoch zeigen, dass die Wiederholbarkeit der

Methode bei der Offline-Datenanalyse sehr gut war. Die Rotation auf Höhe der Papillarmuskelebene zeigte eine vergleichbar schlechtere, aber dennoch ausreichende Intrareader-Variabilität.

Wie bereits in zahlreichen Studien appelliert wurde, ist die Bildakquirierung durch erfahrene Kardiologen von besonderer Wichtigkeit (LEITMAN et al., 2004; INGUL et al., 2005; RAPPAPORT et al., 2006; KELLER, 2007; VAN DALEN et al., 2008; SCHWARZWALD et al., 2009). Die guten Wiederholbarkeiten legen die Vermutung nahe, dass die Datenanalyse keinen großen Einfluss auf die Werte hatte. Vielmehr deutete dies darauf hin, dass die Bildqualität und die Aufnahme am Tag der Untersuchung von großer Bedeutung sein mussten.

7. Limitationen und Ausblick

Im Verlauf der Studie und bei der Analyse der Daten hinsichtlich der verschiedenen Myokardebenen, zeigten sich zunehmend beeinflussende Faktoren. Eine der Hauptlimitationen der hier vorgelegten Arbeit stellte wie bereits erwähnt die Akquirierung der Ultraschallbilder dar. Die Erstellung der Bilder, aus denen später die Daten gewonnen und analysiert wurden, war einer der kritischsten Momente für die korrekte Evaluierung der Rotation und Torsion und somit auch der circumferentiellen Strain. Wie bereits erwähnt waren sowohl die Akquirierung als auch die Qualität der aufgenommenen Bilder von großer Bedeutung für eine gute Auswertbarkeit der Ultraschalluntersuchungen (SCHWARZWALD et al., 2009; DALEN et al., 2010). Die Durchführung der Studie unter Klinikbedingungen mit verschiedenen Untersuchern erschwerte die einheitliche Ausführung der Ultraschalluntersuchung und somit die einheitliche Akquirierung der Bilder. Die Positionierung des Schallkopfes und möglicherweise auftretende Scherkräfte durch schräge Anschallwinkel beeinflussten vermutlich die ermittelten Daten erheblich. Die gute Reproduzierbarkeit der offline-Datenanalyse sprach gegen Probleme bei der Datenauswertung und bekräftigt die Vermutung von Limitationen bei der Erstellung der Bilder. Empfehlenswert ist die Untersuchung der Interobserver- und Intraobserver-Variabilitäten, um den Einfluss verschiedener Untersucher genauer zu evaluieren. Nach unseren Erkenntnissen erscheint die Definition der apikalen Ebene als ventrikuläres Lumen ohne sichtbaren Papillarmuskel als problematisch und fehleranfällig. Vermutlich erzielten weiter apikal gelegene Schnittebenen höhere Werte vergleichbar mit

bereits durchgeführten Untersuchungen (GIBBONS KROEKER et al., 1993; HELLE-VALLE et al., 2005). Bei einer weiter apikal gelegenen Schnittebene, wird die mögliche Interaktion mit der Papillarmuskelebene, auf der sich vermutlich die Umkehr der Rotationsrichtung zwischen Herzspitze und Herzbasis befindet, reduziert. Bei der Durchführung weiterführender Untersuchungen sollte besondere Rücksicht auf die Wahl der apikalen Ebene genommen werden. Möglicherweise wäre die Wahl der apikalen Ebene mit noch sichtbarem Lumen empfehlenswert.

Weitere Schwierigkeiten bei der Wahl der apikalen Ebene und der Positionierung des Schallkopfes, stellten vermutlich der bei Dobermännern tiefe Brustkorb und die längliche Herzsilhouette dar.

Zum momentanen Zeitpunkt können die kardiale Rotation, Torsion und die circumferentielle Strain nicht für die einheitliche und klinisch anwendbare Diagnose der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns empfohlen werden, da es zu große Überlappungen zwischen den Gruppen gab und die Methode relativ fehleranfällig erscheint. Dennoch können die aufgedeckten Signifikanzen bei Einzeltieren als Hinweis auf das Vorliegen einer DoCM gesehen werden und sollten demnach zu früheren Kontrolluntersuchungen bei diesen Tieren führen. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um beeinflussende Faktoren zu reduzieren und mögliche Cut-off Werte weiter herauszuarbeiten.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Diagnose der DoCM erfolgt in der Regel mittels eines 24-Stunden-EKGs und einer echokardiographischen Untersuchung. Hinsichtlich einer frühzeitigen Erkennung der Erkrankung ist es erstrebenswert neuere Untersuchungsmöglichkeiten zu testen und einzusetzen (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS et al., 2007).

Ziel der hier vorliegenden Arbeit **„Kardiale Rotation, Torsion und circumferentielle Strain in der Diagnostik der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns“** war zum einen diese neuen Ultraschallmethoden für die frühzeitige Diagnostik der DoCM in der klinischen Anwendung zu testen, zum anderen diese Messmethoden in den verschiedenen Krankheitsstadien der Erkrankung zu evaluieren. Die Studienpopulation setzte sich aus insgesamt 247 Untersuchungen von 180 Dobermännern in den verschiedenen Stadien der Erkrankung zusammen. Die Hunde wurden anhand der etablierten konventionellen echokardiographischen Parameter, der Scheibchensummationsmethode nach Simpson und dem 24-Stunden-EKG in die Gruppen „gesund“, „last normal“ (die letzte als gesund klassifizierte Untersuchung vor der Entwicklung einer DoCM), „Arrhythmien“, „Echoveränderungen“, „Arrhythmien und Echoveränderungen“ und „dekompensiert“ eingeteilt. Die Messung der Rotation, der Torsion und der circumferentiellen Strain erfolgte offline mittels EchoPac® 2D Strain (Firma General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) in der rechtsparasternalen Kurzachse.

Die Studie ergab bei allen untersuchten Messmethoden eine starke Streuung der Daten und Überlappungen zwischen den Krankheitsstadien. Im Verlauf der Untersuchungen zeichneten sich verschiedene beeinflussende Faktoren und Limitationen ab.

Die Analyse der Rotation der Herzbasis ergab geringfügig signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen. Die Messung der Rotation auf Höhe des Papillarmuskels wies signifikant niedrigere Rotationswerte für die „last normal“-Gruppe und die Gruppe mit echokardiographischen Veränderungen auf. Bei der Herzspitze zeigte sich eine starke Streuung der Daten. Dennoch konnten bei allen Krankheitsstadien (außer der „last normal“-Gruppe) signifikant

niedrigere Rotationswerte im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Berechnung der Torsion ergab signifikant niedrigere Werte bei den Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen im Vergleich zu den Untersuchungen gesunder Tiere. Diese Ergebnisse entsprechen vor allem bei der Torsion den Resultaten von humanmedizinischen Studien, die sich mit der Rotation und Torsion befassten. Eine klinisch sinnvolle Angabe von cut-off Werten für die Rotationsparameter zur Unterscheidung der Krankheitsstadien oder zur frühzeitigen Diagnostik war anhand der vorliegenden Messwerte nicht möglich.

Die Analyse der circumferentiellen Strain der Mitralklappenebene und auf Höhe des Papillarmuskels ergab für Gruppen mit echokardiographischen Veränderungen eine Tendenz zu niedrigeren Strainwerten (geringere Verformung des Myokards). Mögliche Cut-off Werte siedeln sich anhand einer visuellen Analyse der Box-Plots bei minus zehn bis minus zwölf Prozent an. Bei der apikalen Ebene waren die Unterschiede zwischen den Gruppen undeutlicher. Hier bewegt sich der geschätzte Cut-off Wert bei minus 20 Prozent. Durch die beschriebenen Limitationen in der Bild- und Datenakquirierung und die daraus resultierende Datenlage ist die Angabe eines klinisch anwendbaren Cut-off Wertes für die circumferentielle Strain der verschiedenen Myokardebenen nicht sinnvoll.

Eine der Hauptlimitationen stellte die Akquirierung der Ultraschallbilder dar. Auf Grund der Durchführung der Studie unter Klinikbedingungen wurde eine einheitliche Ausführung der Ultraschalluntersuchung erschwert. Ferner ist die Definition und Wahl einer einheitlichen apikalen Ebene von Bedeutung, da weiter apikal gelegene Schnittebenen höhere Werte aufweisen als weiter proximal gelegene Schnitte. Außerdem konnte sowohl bei Untersuchungen gesunder Hunde als auch bei Untersuchungen von Dobermännern in den verschiedenen Krankheitsstadien eine Umkehr des Drehverhaltens festgestellt werden.

Nach Erkenntnissen dieser Studie kann zum momentanen Zeitpunkt der Einsatz der kardialen Rotation, der Torsion und der circumferentiellen Strain für die Diagnose der Dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns noch nicht empfohlen werden. Dennoch können die herausgearbeiteten Signifikanzen als Anlass für frühere Kontrolluntersuchungen bei Einzeltieren gesehen werden. Es bedarf weiterer Studien, um die aufgeführten Limitationen und Einflussfaktoren zu minimieren und mögliche Cut-off Werte herauszuarbeiten.

VII. SUMMARY

The diagnosis of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers is usually based upon the results of Holter-examinations and echocardiography. For early detection of the disease it is urgent and desirable to evaluate and use new diagnostic methods (O'GRADY & O'SULLIVAN, 2004; MEURS et al., 2007).

The ambition of this study **cardiac rotation, torsion and circumferential strain in the diagnosis of dilative cardiomyopathy in Doberman Pinschers** was to test these new echocardiographic methods for early detection of the disease in clinical practice and to evaluate them in the different stages of DoCM. The study population consisted of 247 examinations from 180 Doberman Pinschers in the different stages of the disease. The dogs were classified according to established conventional echocardiographic parameters, the modified Simpson's rule and Holter-examinations into 5 different groups: the control group, the „last normal“–group (the last examination before the dog developed DoCM according to conventional methods), the occult group with arrhythmias, the occult group with echocardiographic changes, the group with both findings (echocardiographic abnormalities as well as arrhythmias) and a decompensated group. Offline measurement of cardiac rotation, torsion and circumferential strain was performed with EchoPac® 2D Strain (General Electric Medical Systems, Horten, Norwegen) using the right parasternal short axis of the myocardium.

The study showed a wide range of results and an overlap of the measurement values between the different stages of the disease. Furthermore influencing factors and limitations emerged during the study.

The analysis of apical rotation showed slightly significant differences between individual groups. The measurements at the level of the papillary muscle revealed significant lower rotational values for the “last normal”–group and the group with echocardiographic changes. At the apical level of the heart, the results were spread out widely, which made the data interpretation difficult. Nevertheless, significant lower values were reached in all the stages of the disease (except the “last normal”–group) compared to the control group. The calculation of torsion reached significant lower rotational values for the groups with echocardiographic changes compared to the examinations of healthy Doberman Pinschers. These

findings, especially for the torsion, are similar to results found in humans using rotation or torsion. Because of the wide range of the data it was not possible to calculate reasonable cut-off values for the differentiation of the different stages of the disease or for the use as an early diagnostic parameter.

Circumferential Strain measurements at the level of the mitral valve and the papillary muscle showed the tendency to have lower strain values (less myocardial deformation) in the groups with echocardiographic changes. The visual assessment of the box-plots shows that possible cut-off values are settled between minus ten and minus 12 percent. At the apical level the differences between groups were less distinct. The estimation of the cut-off value fluctuates at about minus 20 percent. Due to the described technical problems and an overlap of the results between the different disease groups, it appears not to be clinical useful to use calculated cut-off values for the circumferential strain.

One of the main limitations is the acquisition of echocardiographic images. A standardization of the examinations was difficult under clinical conditions. Apart from that it is important to define and choose a standardized apical myocardial layer because values increase from proximal to apical layers. An inversion of cardiac rotation could be observed during the examinations of healthy dogs as well as in Doberman Pinschers in the different stages of the disease.

The application of cardiac rotation, torsion and circumferential strain as diagnostic parameters for dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers can currently not yet be recommended for a broad and clinical use according to the conclusion of the present study. Nevertheless, the significant changes shown in this study suggest that if abnormalities are detected in individual dogs or in serial examinations might be an indication to perform earlier re-examinations of individual Doberman Pinschers. Additional studies are required to minimize the presented influencing factors and limitations and to work out the potential cut-off values indicated in the present study.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abdi H (2007) The Bonferonni and Šidák Corrections for Multiple Comparisons. In: Encyclopedia of Measurement and Statistics. Ed Salkind N, Thousand Oaks (CA): Sage. 103-7

Adamu U, Schmitz F, Becker M, Kelm M, Hoffmann R. Advanced speckle tracking echocardiography allowing a three-myocardial layer-specific analysis of deformation parameters. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 303-8.

Al-Naami GH. Torsion of young hearts: a speckle tracking study of normal infants, children, and adolescents. Eur J Echocardiogr 2010; 11: 853-62.

Artis NJ, Oxborough DL, Williams G, Pepper CB, Tan LB. Two-dimensional strain imaging: a new echocardiographic advance with research and clinical applications. Int J Cardiol 2008; 123: 240-8.

Arts T, Veenstra PC, Reneman RS. Epicardial deformation and left ventricular wall mechanisms during ejection in the dog. Am J Physiol 1982; 243: H379-90.

Arts T, Meerbaum S, Reneman RS, Corday E. Torsion of the left ventricle during the ejection phase in the intact dog. Cardiovasc Res 1984; 18: 183-93.

Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Beyar R, Shapiro EP. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. Circulation 1990; 81: 1236-44.

Buchalter MB, Rademakers FE, Weiss JL, Rogers WJ, Weisfeldt ML, Shapiro EP. Rotational deformation of the canine left ventricle measured by magnetic resonance tagging: effects of catecholamines, ischaemia, and pacing. Cardiovasc Res 1994; 28: 629-35.

Buckberg GD. Basic science review: the helix and the heart. J Thorac Cardiovasc

Surg 2002; 124: 863-83.

Butz V. Untersuchungen zu NTpro-BNP bei der dilatativen Kardiomyopathie des Dobermanns. Diss med vet, München, 2010.

Calvert C, Meurs K. Cardiomyopathy in Doberman Pinschers. In: Current Veterinary Therapy, 14th ed. edn. Bonagura JD, Twedt DC, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 800-3.

Calvert CA, Chapman WL, Jr., Toal RL. Congestive cardiomyopathy in Doberman pinscher dogs. J Am Vet Med Assoc 1982; 181: 598-602.

Calvert CA, Brown J. Use of M-mode echocardiography in the diagnosis of congestive cardiomyopathy in Doberman pinschers. J Am Vet Med Assoc 1986; 189: 293-7.

Calvert CA. Diagnosis and management of ventricular tachyarrhythmias in Doberman pinschers with cardiomyopathy. In: Current Veterinary Therapy XII Small Animal Practice. Kirk RW, Bonagura JD, eds. Toronto: W. B. Saunders 1995: 799-806.

Calvert CA, Hall G, Jacobs G, Pickus C. Clinical and pathologic findings in Doberman pinschers with occult cardiomyopathy that died suddenly or developed congestive heart failure: 54 cases (1984-1991). J Am Vet Med Assoc 1997a; 210: 505-11.

Calvert CA, Pickus CW, Jacobs GJ, Brown J. Signalment, survival, and prognostic factors in Doberman pinschers with end-stage cardiomyopathy. J Vet Intern Med 1997b; 11: 323-6.

Calvert CA, Jacobs GJ, Smith DD, Rathbun SL, Pickus CW. Association between results of ambulatory electrocardiography and development of cardiomyopathy during long-term follow-up of Doberman pinschers. J Am Vet Med Assoc 2000;

216: 34-9.

Calvert CA, Wall M. Results of ambulatory electrocardiography in overtly healthy Doberman Pinschers with equivocal echocardiographic evidence of dilated cardiomyopathy. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 782-4.

Calvert CA, Brown J. Influence of antiarrhythmia therapy on survival times of 19 clinically healthy Doberman pinschers with dilated cardiomyopathy that experienced syncope, ventricular tachycardia, and sudden death (1985-1998). *J Am Anim Hosp Assoc* 2004; 40: 24-8.

Chetboul V, Sampedrano CC, Gouni V, Nicolle AP, Pouchelon JL, Tissier R. Ultrasonographic assessment of regional radial and longitudinal systolic function in healthy awake dogs. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 885-93.

Chetboul V, Serres F, Gouni V, Tissier R, Pouchelon JL. Noninvasive assessment of systolic left ventricular torsion by 2-dimensional speckle tracking imaging in the awake dog: repeatability, reproducibility, and comparison with tissue Doppler imaging variables. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 342-50.

Chetboul V. Advanced techniques in echocardiography in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 529-43.

D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-70.

Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, Stoylen A. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 176-83.

Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 133-48.

Dong SJ, Hees PS, Huang WM, Buffer SA, Jr., Weiss JL, Shapiro EP. Independent effects of preload, afterload, and contractility on left ventricular torsion. *Am J Physiol* 1999; 277: H1053-60.

Dutka DP, Donnelly JE, Palka P, Lange A, Nunez DJ, Nihoyannopoulos P. Echocardiographic characterization of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia with tissue Doppler echocardiographically derived myocardial velocity gradients. *Circulation* 2000; 102: 1276-82.

Feigenbaum H. Evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle. In: Feigenbaum's Echocardiography. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 138-80.

Flachskampf FA, Breithardt OA, Daniel WG. [Diagnostic value of tissue Doppler parameters in the early diagnosis of cardiomyopathies]. *Herz* 2007; 32: 89-96.

Fuentes VL, Corcoran B, French A, Schober KE, Kleemann R, Justus C. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of pimobendan in dogs with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 255-61.

Garot J, Pascal O, Diebold B, Derumeaux G, Gerber BL, Dubois-Rande JL, Lima JA, Gueret P. Alterations of systolic left ventricular twist after acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H357-62.

Geraghty N. Vergleich verschiedener Holterkriterien zur Diagnose des arrhythmischen Stadiums der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Diss med vet, München, 2011.

Giatrakos N, Kinali M, Stephens D, Dawson D, Muntoni F, Nihoyannopoulos P.

Cardiac tissue velocities and strain rate in the early detection of myocardial dysfunction of asymptomatic boys with Duchenne's muscular dystrophy: relationship to clinical outcome. *Heart* 2006; 92: 840-2.

Gibbons Kroeker CA, Ter Keurs HE, Knudtson ML, Tyberg JV, Beyar R. An optical device to measure the dynamics of apex rotation of the left ventricle. *Am J Physiol* 1993; 265: H1444-9.

Gotte MJ, Germans T, Russel IK, Zwanenburg JJ, Marcus JT, van Rossum AC, van Veldhuisen DJ. Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2002-11.

Grosberg A, Gharib M. A dynamic double helical band as a model for cardiac pumping. *Bioinspir Biomim* 2009; 4: 26003.

Gustafsson U, Lindqvist P, Morner S, Waldenstrom A. Assessment of regional rotation patterns improves the understanding of the systolic and diastolic left ventricular function: an echocardiographic speckle-tracking study in healthy individuals. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 56-61.

Hansen DE, Daughters GT, 2nd, Alderman EL, Ingels NB, Stinson EB, Miller DC. Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans. *Circulation* 1991; 83: 1315-26.

Harrison DC, Goldblatt A, Braunwald E, Glick G, Mason DT. Studies on Cardiac Dimensions in Intact, Unanesthetized Man. I. Description of Techniques and Their Validation. Ii. Effects of Respiration. Iii. Effects of Muscular Exercise. *Circ Res* 1963; 13: 448-67.

Harvey W. *Exercitatis Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*. . An English Translation with Annotations. Charles C Thomas Pub Ltd; 1978 1628;

Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, Lyseggen E, Amundsen BH, Smith HJ, Rosen BD, Lima JA, Torp H, Ihlen H, Smiseth OA. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 3149-56.

Henson RE, Song SK, Pastorek JS, Ackerman JJ, Lorenz CH. Left ventricular torsion is equal in mice and humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1117-23.

Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL. Measurement of midwall myocardial dynamics in intact man by radiography of surgically implanted markers. *Circulation* 1975; 52: 859-67.

Ingels NB, Jr., Hansen DE, Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Alderman EL, Miller DC. Relation between longitudinal, circumferential, and oblique shortening and torsional deformation in the left ventricle of the transplanted human heart. *Circ Res* 1989; 64: 915-27.

Ingul CB, Torp H, Aase SA, Berg S, Stoylen A, Slordahl SA. Automated analysis of strain rate and strain: feasibility and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 411-8.

Javornik A. Tissue Velocity, Strain und Strain Rate bei Hunden mit Mitralklappenendokardiose. Diss med vet, München, 2007.

Keller L. Zweidimensionales Speckle Tracking im Vergleich zu dopplerbasierten Ultraschallmethoden zur Bestimmung der myokardialen Funktionsparameter Tissue Velocity, Strain Rate und Strain beim Hund. 2007.

Killich M. Tissue Doppler Imaging: Erstellung von Referenzwerten für Tissue Velocity Imaging, Strain und Strain Rate. Diss med vet, München, 2006.

Kittleson MD, Kienle RD (1998) *Small Animal Cardiovascular Medicine*, 1st edn. Mosby, St. Louis. 1-560

Kocica MJ, Corno AF, Carreras-Costa F, Ballester-Rodes M, Moghbel MC, Cueva CN, Lackovic V, Kanjuh VI, Torrent-Guasp F. The helical ventricular myocardial band: global, three-dimensional, functional architecture of the ventricular myocardium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29 Suppl 1: S21-40.

Kuroda T, Seward JB, Rumberger JA, Yanagi H, Tajik AJ. Left ventricular volume and mass: Comparative study of two-dimensional echocardiography and ultrafast computed tomography. *Echocardiography* 1994; 11: 1-9.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.

Langeland S, D'Hooge J, Torp H, Bijmens B, Suetens P. Comparison of time-domain displacement estimators for two-dimensional RF tracking. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1177-86.

Langeland S, Wouters PF, Claus P, Leather HA, Bijmens B, Sutherland GR, Rademakers FE, D'Hooge J. Experimental assessment of a new research tool for the estimation of two-dimensional myocardial strain. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32: 1509-13.

Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc*

Echocardiogr 2004; 17: 1021-9.

Leitman M, Lysiansky M, Lysyansky P, Friedman Z, Tyomkin V, Fuchs T, Adam D, Krakover R, Vered Z. Circumferential and longitudinal strain in 3 myocardial layers in normal subjects and in patients with regional left ventricular dysfunction. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 64-70.

Liu X, Li Z. Assessment of cardiac twist in dilated cardiomyopathy using velocity vector imaging. Echocardiography 2010; 27: 400-5.

Lorenz CH, Pastorek JS, Bundy JM. Delineation of normal human left ventricular twist throughout systole by tagged cine magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson 2000; 2: 97-108.

Mäurer J. Diagnostische Parameter für die dilatative Kardiomyopathie beim Dobermann. Diss med vet, München, 2010.

Mausberg TB, Wess G, Simak J, Keller L, Drogemuller M, Drogemuller C, Webster MT, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Leeb T. A locus on chromosome 5 is associated with dilated cardiomyopathy in doberman pinschers. PLoS One 2011; 6: e20042.

Meurs KM, Spier AW, Wright NA, Hamlin RL. Comparison of in-hospital versus 24-hour ambulatory electrocardiography for detection of ventricular premature complexes in mature Boxers. J Am Vet Med Assoc 2001a; 218: 222-4.

Meurs KM, Magnon AL, Spier AW, Miller MW, Lehmkuhl LB, Towbin JA. Evaluation of the cardiac actin gene in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. Am J Vet Res 2001b; 62: 33-6.

Meurs KM, Fox PR, Norgard M, Spier AW, Lamb A, Koplitz SL, Baumwart RD. A prospective genetic evaluation of familial dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. J Vet Intern Med 2007; 21: 1016-20.

Meurs KM, Hendrix KP, Norgard MM. Molecular evaluation of five cardiac genes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Am J Vet Res* 2008; 69: 1050-3.

Meurs KM, Lahmers S, Keene BW, White SN, Oyama MA, Mauceli E, Lindblad-Toh K. A splice site mutation in a gene encoding for PDK4, a mitochondrial protein, is associated with the development of dilated cardiomyopathy in the Doberman pinscher. *Hum Genet* 2012; 131: 1319-25.

Mishiro Y, Oki T, Yamada H, Wakatsuki T, Ito S. Evaluation of left ventricular contraction abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy with the use of pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 913-20.

Moise NS. Chronic management of tachyarrhythmias in the dog. The 26th Annual Waltham/OSU Symposium: Small Animal Cardiology, 2002.

Moon MR, Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Hansen DE, Miller DC. Alterations in left ventricular twist mechanics with inotropic stimulation and volume loading in human subjects. *Circulation* 1994; 89: 142-50.

Nakatani S. Left ventricular rotation and twist: why should we learn? *J Cardiovasc Ultrasound* 2011; 19: 1-6.

Nosir YF, Stoker J, Kasprzak JD, Lequin MH, Dall'Agata A, Ten Cate FJ, Roelandt JR. Paraplane analysis from precordial three-dimensional echocardiographic data sets for rapid and accurate quantification of left ventricular volume and function: a comparison with magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1999; 137: 134-43.

Notomi Y, Setser RM, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Popovic ZB, Yamada H, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Assessment of left ventricular torsional deformation by Doppler tissue imaging: validation study with tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2005a; 111: 1141-7.

Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin-Miklovic MG, Weaver JA, Oryszak SJ, Greenberg NL, White RD, Thomas JD. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005b; 45: 2034-41.

Notomi Y, Srinath G, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Beachler L, Howell K, Oryszak SJ, Deserranno DG, Freed AD, Greenberg NL, Younoszai A, Thomas JD. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation* 2006a; 113: 2534-41.

Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, Garcia MJ, Greenberg NL, Thomas JD. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2006b; 113: 2524-33.

O'Grady MR, Horne R. The prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers. *Proceedings 16th Annual ACVIM Forum, San Diego, CA, 1998.*

O'Grady MR, O'Sullivan ML. Dilated cardiomyopathy: an update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; 34: 1187-207.

O'Grady MR, Minors SL, O'Sullivan ML, Horne R. Effect of pimobendan on case fatality rate in Doberman Pinschers with congestive heart failure caused by dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 897-904.

O'Grady MR, O'Sullivan ML, Minors SL, Horne R. Efficacy of benazepril hydrochloride to delay the progression of occult dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers. *J Vet Intern Med* 2009; 23: 977-83.

O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Assessment of diastolic function by Doppler echocardiography in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 81-91.

Owczarek-Lipska M, Mausberg TB, Stephenson H, Dukes-McEwan J, Wess G, Leeb T. A 16 bp deletion in the canine PDK4 gene is not associated with dilated cardiomyopathy in a European cohort of Doberman Pinschers. *Anim Genet*. 2012.

Parisi AF, Moynihan PF, Feldman CL, Folland ED. Approaches to determination of left ventricular volume and ejection fraction by real-time two-dimensional echocardiography. *Clin Cardiol* 1979; 2: 257-63.

Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 1129-37.

Popescu BA, Beladan CC, Calin A, Muraru D, Deleanu D, Rosca M, Ginghina C. Left ventricular remodelling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 945-51.

Popescu BA, Calin A, Beladan CC, Muraru D, Rosca M, Deleanu D, Lancellotti P, Antonini-Canterin F, Nicolosi GL, Ginghina C. Left ventricular torsional dynamics in aortic stenosis: relationship between left ventricular untwisting and filling pressures. A two-dimensional speckle tracking study. *Eur J Echocardiogr* 2010;

Poulsen Nautrup C, Tobias R. Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze. In: Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze Hannover: Schlütersche 1998: 21-59.

Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP. Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. *Circulation* 1992; 85: 1572-81.

Rappaport D, Adam D, Lysyansky P, Riesner S. Assessment of myocardial regional strain and strain rate by tissue tracking in B-mode echocardiograms.

Ultrasound Med Biol 2006; 32: 1181-92.

Rothfeld JM, LeWinter MM, Tischler MD. Left ventricular systolic torsion and early diastolic filling by echocardiography in normal humans. Am J Cardiol 1998; 81: 1465-9.

Sandstede JJ, Johnson T, Harre K, Beer M, Hofmann S, Pabst T, Kenn W, Voelker W, Neubauer S, Hahn D. Cardiac systolic rotation and contraction before and after valve replacement for aortic stenosis: a myocardial tagging study using MR imaging. AJR Am J Roentgenol 2002; 178: 953-8.

Schwarzwald CC, Schober KE, Berli AS, Bonagura JD. Left ventricular radial and circumferential wall motion analysis in horses using strain, strain rate, and displacement by 2D speckle tracking. J Vet Intern Med 2009; 23: 890-900.

Shaw SM, Fox DJ, Williams SG. The development of left ventricular torsion and its clinical relevance. Int J Cardiol 2008; 130: 319-25.

Simak J. Evaluierung echokardiographischer Methoden zur Diagnose der dilatativen Kardiomyopathie beim Dobermann. Diss med vet, München, 2008.

Stabej P, Imholz S, Versteeg SA, Zijlstra C, Stokhof AA, Domanjko-Petric A, Leegwater PA, van Oost BA. Characterization of the canine desmin (DES) gene and evaluation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in the Dobermann. Gene 2004; 340: 241-9.

Stabej P, Leegwater PA, Imholz S, Versteeg SA, Zijlstra C, Stokhof AA, Domanjko-Petric A, van Oost BA. The canine sarcoglycan delta gene: BAC clone contig assembly, chromosome assignment and interrogation as a candidate gene for dilated cardiomyopathy in Dobermann dogs. Cytogenet Genome Res 2005a; 111: 140-6.

Stabej P, Leegwater PA, Stokhof AA, Domanjko-Petric A, van Oost BA.

Evaluation of the phospholamban gene in purebred large-breed dogs with dilated cardiomyopathy. Am J Vet Res 2005b; 66: 432-6.

Støylen A. Mathematics of strain and strain rate. 2010; November 2010: Available at: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/mathematics/>. Trondheim, NTNU Norwegian University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Department of Circulation and Imaging.

Støylen A. Basic ultrasound, echocardiography and Doppler for clinicians. 2010; November 2010: Available at: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/Ultrasound/>. Trondheim, NTNU Norwegian University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Department of Circulation and Imaging.

Støylen A. Fundamental imitations of speckle tracing. 2011a; October 2011: Available at: http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/measurements.html#Limitations_of_ST. Trondheim, NTNU Norwegian University of Science and Technology, Faculty of Medicine, Department of Circulation and Imaging.

Støylen A. Basic concepts. A. S, ed. 2011b; April 2011: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/#Basic><http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/#Basic>.

Streeter DD, Jr., Spotnitz HM, Patel DP, Ross J, Jr., Sonnenblick EH. Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole. Circ Res 1969; 24: 339-47.

Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 788-802.

Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, Komeda M, Carreras-Costa F, Flotats A, Cosin-Aguillar J, Wen H. Towards new understanding of the heart structure and function. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 27: 191-201.

Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-64.

van Dalen BM, Vletter WB, Soliman OI, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Importance of transducer position in the assessment of apical rotation by speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 895-8.

Weiss RJ, Buda AJ, Pasyk S, O'Neill WW, Keyes JW, Jr., Pitt B. Noninvasive quantification of jeopardized myocardial mass in dogs using 2-dimensional echocardiography and thallium-201 tomography. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1340-4.

Wess G, Maurer J, Simak J, Hartmann K. Use of Simpson's method of disc to detect early echocardiographic changes in Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *J Vet Intern Med* 2010a; 24: 1069-76.

Wess G, Schulze A, Butz V, Simak J, Killich M, Keller LJ, Maeurer J, Hartmann K. Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *J Vet Intern Med* 2010b; 24: 533-8.

Wess G, Schulze A, Geraghty N, Hartmann K. Ability of a 5-minute electrocardiography (ECG) for predicting arrhythmias in Doberman Pinschers with cardiomyopathy in comparison with a 24-hour ambulatory ECG. *J Vet Intern Med* 2010c; 24: 367-71.

Wiersma AC, Leegwater PA, van Oost BA, Ollier WE, Dukes-McEwan J. Canine candidate genes for dilated cardiomyopathy: annotation of and polymorphic markers for 14 genes. *BMC Vet Res* 2007; 3: 28.

Wulfsohn D, Nyengaard JR, Tang Y. Postnatal growth of cardiomyocytes in the left ventricle of the rat. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 277: 236-47.

Yoneyama A, Koyama J, Tomita T, Kumazaki S, Tsutsui H, Watanabe N, Kinoshita O, Ikeda U. Relationship of plasma brain-type natriuretic peptide levels to left ventricular longitudinal function in patients with congestive heart failure assessed by strain Doppler imaging. *Int J Cardiol* 2008; 130: 56-63.

Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1903-14.

IX. ANHANG

Tabelle 11: Mittelwerte, Minimum (Min), Maximum (Max), Median Standardabweichung der Bildrate für die Mitralklappenebene jedes Krankheitsstadiums. N = Fallzahl, SD = Standardabweichung.

Bildrate Mitralklappenebene	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	108	73,3	122,2	104,4	106,9	9,9
last normal	7	88,5	106,9	103,9	106,9	6,9
okkult mit Arrhythmien	30	80,9	106,9	101,7	106,9	8,8
okkult mit Echoveränderungen	11	73,3	107,0	93,8	88,5	11,3
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	32	80,9	106,9	96,8	93,1	9,4
dekompensiert	10	80,9	106,9	93,8	88,5	9,4

Tabelle 12: Mittelwerte, Minimum (Min), Maximum (Max), Median Standardabweichung der Bildrate für die Papillarmuskelebene jedes Krankheitsstadiums. N = Fallzahl, SD = Standardabweichung.

Bildrate Papillarmuskelebene	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	131	50,7	122,2	100,6	106,9	13,4
last normal	6	88,5	106,9	100,8	106,9	9,5
okkult mit Arrhythmien	40	50,7	122,0	100,2	106,9	12,4
okkult mit Echoveränderungen	12	61,1	107,0	92,1	88,5	13,4
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	38	40,4	122,2	94,0	88,5	14,7
dekompensiert	10	72,0	106,9	90,5	88,5	10,9

Tabelle 13: Mittelwerte, Minimum (Min), Maximum (Max), Median Standardabweichung der Bildrate für die apikale Ebene jedes Krankheitsstadiums. N = Fallzahl, SD = Standardabweichung.

Bildrate Apex	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	119	73,0	122,2	103,7	106,9	10,0
last normal	7	88,5	106,9	103,9	106,9	6,9
okkult mit Arrhythmien	36	80,9	122,2	102,5	106,9	9,1
okkult mit Echoveränderungen	11	61,1	107,0	92,4	88,5	14,0
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	37	86,1	111,7	96,3	88,5	9,2
dekompensiert	12	80,9	106,9	92,1	88,5	9,2

Tabelle 14: Mittelwerte, Minimum (Min), Maximum (Max), Median Standardabweichung der Herzfrequenz für die Mitralklappenebene jedes Krankheitsstadiums. N = Fallzahl, SD = Standardabweichung.

Herzfrequenz Mitralklappenebene	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	108	52,0	163,0	100,6	101,5	21,4
last normal	7	72,3	136,0	115,7	124,8	22,1
okkult mit Arrhythmien	30	34,4	131,0	81,2	77,5	27,8
okkult mit Echoveränderungen	11	53,0	124,8	91,3	93,0	19,8
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	32	58,9	154,0	91,6	90,0	24,3
dekompensiert	10	47,4	170,0	107,0	99,9	37,2

Tabelle 15: Mittelwerte, Minimum (Min), Maximum (Max), Median Standardabweichung der Herzfrequenz für die Papillarmuskelebene jedes Krankheitsstadiums. N = Fallzahl, SD = Standardabweichung.

Herzfrequenz Papillarmuskelebene	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	131	54,0	181,0	101,9	102,0	22,2
last normal	6	95,3	126,0	113,5	112,8	11,9
okkult mit Arrhythmien	40	43,0	150,0	90,7	95,5	29,0
okkult mit Echoveränderungen	12	78,3	125,0	96,7	91,2	16,1
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	38	33,0	138,0	92,7	91,0	23,8
dekompensiert	10	77,1	216,0	124,2	114,5	43,8

Tabelle 16: Mittelwerte, Minimum (Min), Maximum (Max), Median Standardabweichung der Herzfrequenz für die apikale Ebene jedes Krankheitsstadiums. N = Fallzahl, SD = Standardabweichung.

Herzfrequenz Apex	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	119	51,0	166,0	104,7	104,0	21,7
last normal	7	61,0	133,0	105,7	113,0	26,7
okkult mit Arrhythmien	36	39,0	151,0	89,7	84,0	29,6
okkult mit Echoveränderungen	11	73,8	124,8	93,8	100,8	17,5
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	37	42,0	141,7	92,7	96,0	25,6
dekompensiert	12	47,4	205,0	112,4	95,8	52,0

Tabelle 17: Aufstellung über die Minima (Min), Maxima (Max), Mittelwerte, Median, Standardabweichungen für die Rotation in Grad auf Höhe der Mitralklappe der einzelnen Krankheitsstadien. N = Anzahl, SD = Standardabweichung.

Rotation Mitralklappe in ° Grad	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	104	-13,4	9,0	-6,4	-6,9	4,1
last normal	7	-11,5	-4,1	-8,9	-9,3	2,5
okkult mit Arrhythmien	30	-12,8	8,7	-5,3	-7,4	5,6
okkult mit Echoveränderungen	11	-11,4	-3,5	-7,0	-5,8	2,8
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	32	-17,3	6,0	-6,2	-5,6	3,9
dekompensiert	10	-8,1	-1,7	-5,3	-5,0	1,7

Tabelle 18: Aufstellung über die Minima (Min), Maxima (Max), Mittelwerte, Median, Standardabweichungen für die Rotation in Grad auf Höhe des Papillarmuskels der einzelnen Krankheitsstadien. N = Anzahl, SD = Standardabweichung.

Rotation Papillarmuskel in ° Grad	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	128	-18,1	10,5	-3,8	-4,4	4,9
last normal	6	-14,0	-5,4	-8,1	-7,4	3,2
okkult mit Arrhythmien	39	-12,1	7,8	-3,3	-4,3	5,2
okkult mit Echoveränderungen	12	-12,5	3,4	-6,6	-6,8	4,2
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	38	-16,1	7,5	-3,9	-5,1	5,4
dekompensiert	10	-12,0	3,3	-5,3	-6,1	4,3

Tabelle 19: Aufstellung über die Minima (Min), Maxima (Max), Mittelwerte, Median, Standardabweichungen für die Rotation in Grad auf apikaler Ebene der einzelnen Krankheitsstadien. N = Anzahl, SD = Standardabweichung.

Rotation Apex in ° Grad	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	119	-13,4	19,3	4,0	4,6	5,2
last normal	7	-6,7	8,8	1,2	4,1	6,7
okkult mit Arrhythmien	35	-11,9	12,3	0,3	2,3	6,4
okkult mit Echoveränderungen	11	-10,7	3,0	-3,6	-4,5	5,7
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	37	-10,9	9,7	-1,1	-2,7	5,7
dekompensiert	12	-7,7	5,6	-1,2	-1,4	5,2

Tabelle 20: Aufstellung über die Minima (Min), Maxima (Max), Mittelwerte, Median, Standardabweichungen für die Torsion in Grad der einzelnen Krankheitsstadien. N = Anzahl, SD = Standardabweichung.

Torsion	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	100	-6,4	27,8	10,0	10,2	5,8
last normal	7	-1,4	16,5	10,1	13,4	7,2
okkult mit Arrhythmien	27	-6,4	19,8	6,6	6,2	7,5
okkult mit Echoveränderungen	10	-4,5	11,3	2,3	1,8	5,4
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	32	-3,8	20,8	5,7	6,0	6,0
dekompensiert	10	-2,8	11,4	3,8	2,5	5,2

Tabelle 21: Aufstellung über die Minima (Min), Maxima (Max), Mittelwerte, Median, Standardabweichungen für die circumferentielle Strain auf Höhe der Mitralklappe der einzelnen Krankheitsstadien. N = Anzahl, SD = Standardabweichung.

Circumferentielle Strain Mitralklappenebene	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	104	-23,8	-5,3	-14,5	-14,2	3,8
last normal	7	-15,6	-10,6	-12,9	-12,4	1,7
okkult mit Arrhythmien	30	-22,7	-8,0	-15,1	-15,2	3,5
okkult mit Echoveränderungen	11	-15,4	-4,4	-9,9	-9,5	3,1
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	32	-17,6	-3,5	-10,3	-10,6	3,8
dekompensiert	10	-9,8	-0,1	-6,4	-6,7	3,1

Tabelle 22: Aufstellung über die Minima (Min), Maxima (Max), Mittelwerte, Median, Standardabweichungen für die circumferentielle Strain auf Höhe des Papillarmuskels der einzelnen Krankheitsstadien. N = Anzahl, SD = Standardabweichung.

Circumferentielle Strain Papillarmuskelebene	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	128	-26,8	-8,3	-16,7	-16,8	3,5
last normal	6	-18,1	-10,4	-13,7	-13,1	2,8
okkult mit Arrhythmien	39	-25,9	16,1	-16,0	-16,1	6,4
okkult mit Echoveränderungen	12	-24,3	-6,7	-11,9	-11,1	4,8
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	38	-21,3	-2,6	-9,5	-8,8	4,1
dekompensiert	10	-13,4	-1,7	-8,0	-7,6	4,1

Tabelle 23: Aufstellung über die Minima (Min), Maxima (Max), Mittelwerte, Median, Standardabweichungen für die circumferentielle Strain auf apikaler Ebene der einzelnen Krankheitsstadien. N= Anzahl, SD = Standardabweichung.

Circumferentielle Strain Apex	N	Min	Max	Mittelwert	Median	SD
Kontrollgruppe	119	-31,8	21,1	-22,1	-22,5	6,3
last normal	7	-33,6	-14,2	-24,1	-22,7	6,7
okkult mit Arrhythmien	35	-31,6	-13,3	-21,6	-20,7	4,3
okkult mit Echoveränderungen	11	-31,6	-9,4	-18,0	-15,5	6,8
okkult Arrhythmien + Echoveränderungen	37	-37,3	-4,4	-16,8	-17,4	7,4
dekompensiert	12	-23,9	-2,6	-14,0	-14,5	5,5

Tabelle 24: Aufstellung über die konventionellen Parameter in den verschiedenen Krankheitsstadien der DoCM. M-Mode Messungen: Darstellung des enddiastolischen und des endsystolischen Durchmessers, der Verkürzungsfraction in der rechten parasternalen Längsachse. SSSM: Darstellung der enddiastolischen und der endsystolischen Volumina, der Ejektionsfraction in der rechten parasternalen Längsachse. Verhältnis des linken Atriums zur Aorta und die ventrikulären Extrasystolen der Holteruntersuchungen. (EDD re. para. = enddiastolischer Durchmesser rechts parasternal gemessen in cm, ESD re. para. = endsystolischer Durchmesser rechts parasternal gemessen in cm, FS = Verkürzungsfraction in Prozent, EDV/ BSA re. para. = enddiastolisches Volumen normalisiert auf die Körperoberfläche in ml, ESV/ BSA re. para. = endsystolisches Volumen normalisiert auf die Körperoberfläche in ml, EF/ BSA re. para. = Ejektionsfraction normalisiert auf die Körperoberfläche in Prozent, LA/Ao = Verhältnis des linken Atriums zur Aorta, Holter-VES = Ventrikuläre Extrasystolen der Holteruntersuchungen).

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gesund	EDD re. para.	136	3,0	4,8	4,0	0,3
	ESD re. para.	136	1,8	3,6	2,8	0,3
	FS re. para.	136	10,0	38,6	28,3	4,6
	EDV/BSA re. para.	135	49,4	97,7	75,6	9,6
	ESV/BSA re. para.	135	20,6	54,3	38,7	7,2
	EF/BSA re. para.	135	31,0	75,1	49,2	7,2
	LA/Ao	136	1,0	1,5	1,3	0,1
	Holter-VES	136	0	42	7	10
last normal	EDD re. para.	7	3,5	4,4	4,1	0,4
	ESD re. para.	7	2,4	3,4	2,9	0,4
	FS re. para.	7	21,8	33,7	28,2	4,8
	EDV/BSA re. para.	7	67,5	90,4	77,5	7,6
	ESV/BSA re. para.	7	27,9	54,9	40,6	9,9
	EF/BSA re. para.	7	39,3	58,6	48,1	8,8
	LA/Ao	6	1,2	1,5	1,4	0,1
	Holter-VES	7	2	30	11	10
Arrhythmien	EDD re. para.	39	3,3	4,8	4,2	0,3
	ESD re. para.	39	2,5	3,6	3,1	0,3
	FS re. para.	39	16,6	37,2	26,5	5,4
	EDV/BSA re. para.	39	59,8	94,9	79,5	8,4
	ESV/BSA re. para.	39	22,5	54,1	41,8	8,1
	EF/BSA re. para.	39	32,2	72,5	47,6	8,3
	LA/Ao	39	1,0	1,5	1,3	0,2
	Holter-VES	40	50	30000	3483	6077
Echoveränderungen	EDD re. para.	12	3,7	5,5	4,7	0,6
	ESD re. para.	12	2,5	4,9	3,7	0,7
	FS re. para.	12	10,8	33,2	20,4	5,6
	EDV/BSA re. para.	12	82,7	130,0	107,8	13,1
	ESV/BSA re. para.	12	36,9	92,2	67,4	15,5
	EF/BSA re. para.	12	25,0	92,2	43,8	17,8
	LA/Ao	12	1,1	1,5	1,3	0,1
	Holter-VES	12	2	120	26	34
Arrhythmien + Echo	EDD re. para.	39	4,2	6,2	5,2	0,5
	ESD re. para.	39	3,1	5,5	4,2	0,5
	FS re. para.	39	8,1	29,3	18,5	4,9
	EDV/BSA re. para.	39	79,6	158,5	118,6	20,0
	ESV/BSA re. para.	39	49,3	117,7	79,1	20,4
	EF/BSA re. para.	39	16,0	51,4	34,4	8,2
	LA/Ao	39	1,1	2,3	1,4	0,2
	Holter-VES	38	50	48000	2761	7790
Dekompensiert	EDD re. para.	11	4,9	7,0	6,0	0,7
	ESD re. para.	11	3,7	6,7	5,1	0,9
	FS re. para.	11	5,0	24,3	15,9	5,0
	EDV/BSA re. para.	11	94,2	263,1	166,2	60,7
	ESV/BSA re. para.	11	69,9	202,9	119,2	47,3
	EF/BSA re. para.	11	6,0	37,7	28,6	9,0
	LA/Ao	11	1,7	2,6	2,1	0,4
	Holter-VES	12	17	15753	2319	4619

Tabelle 25: Anzahl der Berücksichtigungen der Einzeltiere (gekennzeichnet durch die interne Id-Nr.) in den verschiedenen Krankheitsstadien.

Interne Id-Nr	Gesund	Last normal	Arrhythmien	Echoveränderungen	Arrhythmien + Echo	dekompensiert	Gesamt
12127	0	0	0	0	4	0	4
36480	1	0	0	0	0	0	1
43119	1	0	0	0	0	0	1
47178	1	0	0	0	0	0	1
54599	0	0	4	0	0	0	4
54910	0	0	1	0	0	0	1
55099	0	0	1	0	1	0	2
55381	1	0	0	0	0	0	1
55382	0	1	0	0	0	1	2
55539	1	0	0	0	0	0	1
55540	1	0	0	0	0	0	1
55933	1	0	0	0	0	0	1
56422	1	0	0	0	0	0	1
56618	0	0	1	0	0	0	1
56619	1	0	0	0	0	0	1
56822	1	0	0	0	0	0	1
56991	0	0	2	0	0	0	2
57005	0	0	1	0	0	0	1
57331	1	0	0	0	0	0	1
57543	0	0	0	0	1	0	1
57920	0	0	0	1	0	0	1
58156	0	0	0	0	2	0	2
59270	2	0	0	0	0	0	2
59271	2	0	0	0	0	0	2
59698	0	0	1	0	0	0	1
59800	1	0	0	0	0	0	1
60000	0	0	0	0	1	0	1
60001	1	0	0	0	0	0	1
60322	0	0	2	0	0	0	2
60370	1	1	3	0	0	0	5
60776	0	0	1	0	0	0	1
60852	0	0	0	1	2	0	3
61078	3	0	0	0	0	0	3
61438	2	1	0	0	1	0	4
61449	0	0	1	0	2	0	3
62014	0	0	0	0	1	0	1
62017	0	0	0	0	1	0	1
62018	0	1	0	0	0	0	1
62155	0	0	2	0	0	0	2
62439	0	0	1	0	0	0	1
62440	1	0	0	0	0	0	1
62576	1	0	0	0	0	0	1
62577	1	0	0	0	0	0	1
62795	1	0	0	0	0	0	1
63603	1	0	0	0	0	0	1
63785	2	0	0	0	0	0	2
63786	2	0	0	0	0	0	2
64210	1	0	0	0	0	0	1
64398	1	0	0	0	0	0	1
64433	1	0	0	0	0	0	1
64489	1	0	0	0	0	0	1
64603	1	0	0	0	0	0	1
64623	2	0	0	0	0	0	2
64636	1	0	0	0	0	0	1
64637	1	0	0	0	0	0	1
64641	0	0	1	0	0	0	1
64716	0	0	0	2	0	0	2
65133	1	0	0	0	0	0	1
65325	1	0	0	0	0	0	1
65386	1	0	0	0	0	0	1
65405	0	0	0	0	2	0	2
65633	1	0	0	0	0	0	1
65634	1	0	0	0	0	0	1
65645	1	0	0	0	0	0	1
65653	1	0	0	0	0	0	1
65668	1	0	0	0	0	0	1
65994	1	0	0	0	0	0	1
66115	1	0	0	0	0	0	1
66338	1	0	0	0	0	0	1
66339	0	0	1	0	0	0	1
66395	1	0	0	0	0	0	1
66517	0	0	2	0	0	0	2
66519	1	0	0	0	0	0	1
66557	0	0	0	1	0	0	1
66612	0	0	2	0	2	0	4
66781	1	0	0	0	0	0	1

Interne Id-Nr	Gesund	Last normal	Arrhythmien	Echoveränderungen	Arrhythmien + Echo	dekompensiert	Gesamt
76203	0	0	0	0	0	1	1
76204	0	0	1	0	0	0	1
76225	0	0	1	0	0	0	1
77099	0	0	0	0	0	1	1
77251	1	0	0	0	0	0	1
77252	1	0	0	0	0	0	1
77439	1	0	0	0	0	0	1
77800	1	0	0	0	0	0	1
77941	1	0	0	0	0	0	1
78616	0	0	0	1	0	0	1
78647	0	0	0	0	0	1	1
80607	0	0	0	0	1	0	1
81137	0	0	0	1	1	0	2
81469	0	0	0	0	0	1	1
82367	1	0	0	0	0	0	1
82448	0	1	0	0	1	0	2
83023	0	0	0	0	0	3	3
83075	0	0	0	0	0	2	2
83308	0	0	0	0	2	0	2
84755	0	0	0	0	1	0	1
85023	0	0	0	0	3	0	3
	137	7	40	12	39	12	247

X. DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank geht an

Dr. med. vet., Dr. Habil. Gerhard Wess, für das Vertrauen, die Vergabe des Themas und die Unterstützung. Ich danke Dir für meine kardiologische Ausbildung.

Herrn Prof. Küchenhoff und seinem Mitarbeiter André Klima, Institut für Statistik der LMU München, für ihre Beratung und Hilfestellung in allen Belangen der Analyse und Auswertung der Daten.

Meine Eltern, Bernd und Christa Schulze für ihre Liebe und Unterstützung. Sie haben mir das Studium und die Doktorarbeit ermöglicht und haben immer an mich geglaubt. Im Besonderen möchte ich meiner während der Doktorandenzeit verstorbenen Mama danken, die mir stets eine Freundin und Seelenverwandte gewesen ist. Ich vermisse Dich schmerzlich.

Meinen Mann Jürgen, der mich in der schwersten Zeit meines Lebens kennen gelernt hat. Ihm danke ich für seine aufrichtige und aufopfernde Liebe.

Meine Schwester Kathrin, für die vielen zum Teil aufmunternden, emotionalen oder auch auffordernden und hinterfragenden Gespräche, sowohl im fachlichen, als auch im privaten Sinne.

Dr. Christina Beitz, Patentante unseres Kindes Oliver, für ihren stetigen Zuspruch und ihre tiefe Freundschaft.

Das Kardiologie-Team, im Besonderen an Nicola, Patricia und Lisa für die Freundschaft, die Unterstützung und das tolle gemeinsame Arbeiten.